

# 19<sup>e</sup> Journée de la Filière MCGRE

31 janvier 2024

## Retour de l'ASH 2024

Ugo BOCCADIFUOCO

Interne de Médecine Interne – Marseille

Christophe FERREIRA DE MATOS

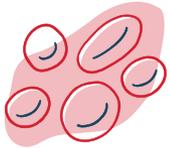
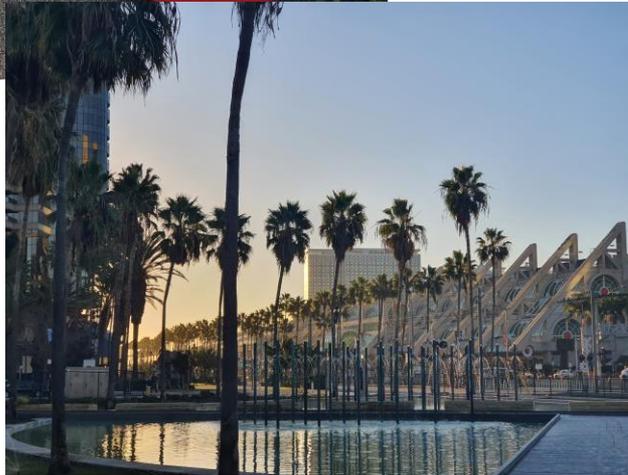
Interne de Médecine Interne – Toulouse

Marie LALOI

Interne d'Hématologie – Angers

Sorbonne Université  
Paris

# Les internes au 66<sup>e</sup> congrès de l'ASH



# Drépanocytose

## Actualisation à 10 ans des résultats des essais DREPAGREFFE 1 et 2 :

**Comparaison de la vasculopathie cérébrale et des performances cognitives dans une population pédiatrique présentant des vélocités cérébrales anormales randomisées pour recevoir une allogreffe ou un traitement standard**

*Bernaudin et al.*

**LATE  
BREAKING  
ABSTRACT**



# Essai DREPAGREFFE

## Actualisation des résultats à 10 ans

LATE  
BREAKING  
ABSTRACT



- DREPAGREFFE-1 = 1<sup>er</sup> essai randomisé comparant l'allogreffe au traitement standard chez des enfants **ayant des vélocités cérébrales anormales.**

SS ou S $\beta$ 0

TAMMV  $\geq$  200 cm/sec

5 à 15 ans

frère/sœur non malade

- **67 enfants**
- **7 avec antécédent d'AVC**

# Essai DREPAGREFFE

Actualisation des résultats à 10 ans

LATE  
BREAKING  
ABSTRACT



## Drépagrefe-1

Vitesse moyenne la plus élevée **significativement plus basse** après allogreffe vs SoC

→ Différence -40.8 cm/s ; [95%CI:-62.9;-18.6] ; **p < 0.001**

## Drépagrefe-2

Performances cognitives

Lésions ischémiques

# Essai DREPAGREFFE

## Actualisation des résultats à 10 ans

**Allogreffe**  
**n = 32**

**Allogreffe**  
**n = 32**

**Allogreffe**  
**n = 35**

**SoC n = 35**

Transfusion chronique  
depuis au moins 1 an

**CT n = 35**

**CT n = 21**

**CT n = 16**

**HU n = 15**

**HU n = 14**

**HU n = 16**

**INCLUSION**

**AN 1**

**AN 3**

**AN 10**

greffe haplo  
n = 3

# Essai DREPAGREFFE

## Actualisation des résultats à 10 ans

### Allogreffés :

GVH chronique : pas chez les géno-identiques 10/10 ; 1 légère chez un greffé en haplo-identique

Chimérisme médian = 92.5%

### Nombre d'hospitalisations :

	Allogreffe	SoC	P-value
Nb moyen d'hospitalisations (SD)	0.2 (0.5)	6.1 (8.4)	< 0.001
Moyenne de jours d'hospitalisation (SD)	0.9 (2.2)	30.0 (42.5)	< 0.001
Nb moyen de crises (SD)	0.0 (0.0)	3.8 (6.4)	0.001

# Essai DREPAGREFFE

## Actualisation des résultats à 10 ans



### Sténoses intra-crâniennes :

significativement réduites chez les allogreffés ( $p = 0.043$ )

### Lésions d'ischémie silencieuse (SCI) :

Avant randomisation : 12/28 groupe allogreffe et 6/31 groupe SoC

#### Lésions d'ischémie silencieuses à 10 ans chez les patients sans antécédents d'AVC

	Allogreffe	SoC	P-value
Nombre de patients avec nouvelles SCI	0	5	0.010*
Nombre de patient avec disparition des SCI	4	1	

# Essai DREPAGREFFE- 1

## Actualisation des résultats à 10 ans

### Tests cognitifs :

**Mémoire de travail** et **vitesse de raisonnement** significativement meilleures ( $p=0.021$  et  $p=0.03$ ). Pas de différence significative pour la compréhension verbale et le raisonnement non verbal.

### Qualité de vie :

Significativement améliorée (école, lien social, physiquement)



Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Trial of Hydroxyurea for HbSC: Results of the Prospective Identification of Variables as Outcomes for Treatment (PIVOT) Trial



*Yvonne Dei-Adomakoh et al.*

# Design de l'étude

- Essai randomisé contre placebo, double aveugle, phase II
- Ghana
- 100 enfants et 100 adultes avec drépanocytose SC
- 5 – 50 ans
- HYDROXYUREE (HU) 20 mg/kg vs Placebo pendant 12 mois
- Possibilité d'escalade de dose d'HU

# Critères de jugement

## Primaire

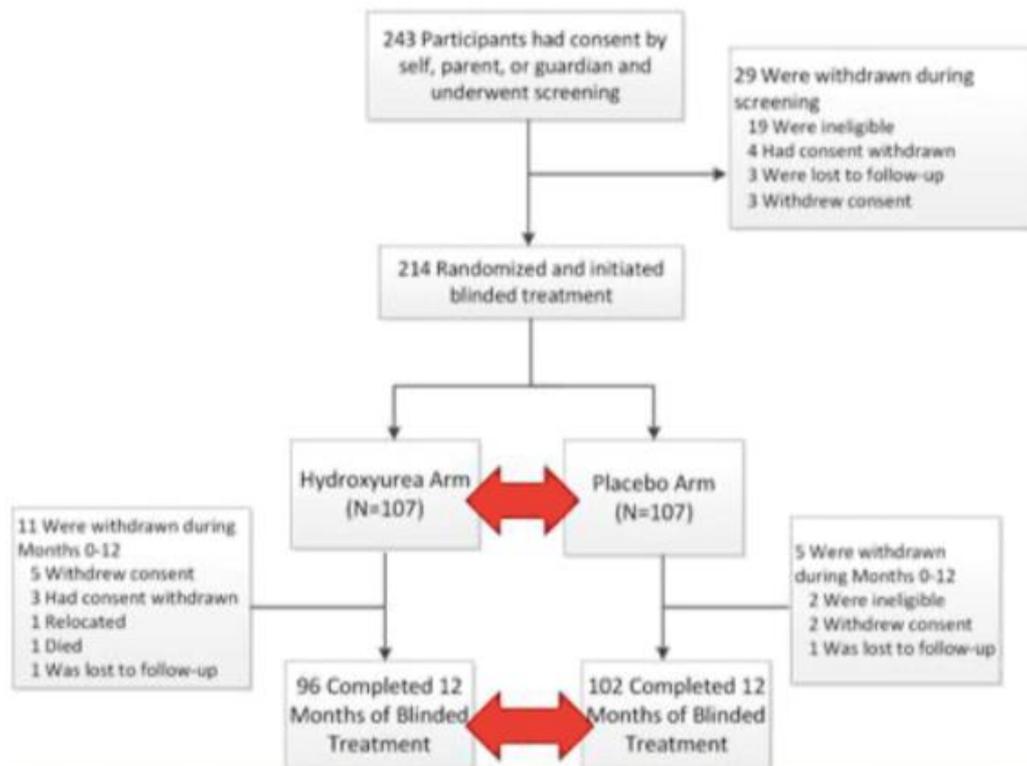
Évaluation de la toxicité dose-dépendante dans chaque bras

- Non infériorité avec seuil a priori de 15%
- Cytopénie et augmentation Hb ( $> 12$  g/dL ou  $\geq 1$  g/dL d'augmentation)

## Secondaire

- Impact biologique (NFS, réticulocytes, quantification Hb F/S/C)
- Effets indésirables cliniques (hospitalisation, paludisme)

# Flowchart



# Caractéristiques cliniques à l'inclusion

	Children		Adults	
	Hydroxyurea	Placebo	Hydroxyurea	Placebo
<b>Number of Participants</b>	56	56	51	49
Females (%)	32	39	51	55
Age (years)	9.7 ± 3.4	9.1 ± 2.7	34.9 ± 9.4	35.1 ± 9.2
Weight (kg)	31.3 ± 12.9	30.2 ± 10.3	67.8 ± 14.1	69.1 ± 12.6
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	16.1 ± 3.1	16.3 ± 2.7	24.6 ± 5.5	25.7 ± 5.2
<b>Past Medical History (%)</b>				
Vaso-occlusive pain event	73	79	96	100
Malaria	71	63	92	90
No hospitalization	14	11	0	2
1-5 hospitalizations	82	84	35	31
No previous transfusion	95	89	71	63
1-5 transfusions	5	11	27	37



# Caractéristiques biologiques à l'inclusion

	Children		Adults	
	Hydroxyurea	Placebo	Hydroxyurea	Placebo
 Hemoglobin (g/dL)	10.6 ± 0.8	10.5 ± 0.9	11.6 ± 1.4	11.5 ± 1.4
MCV (fL)	71 ± 6	71 ± 5	77 ± 8	76 ± 7
 Fetal hemoglobin (%)	3.0 ± 2.2	2.4 ± 1.7	1.7 ± 1.2	2.0 ± 1.8
Absolute Reticulocyte Count (x10 <sup>9</sup> /L)	126 ± 179	94 ± 32	103 ± 33	106 ± 31
White Blood Cells (x10 <sup>9</sup> /L)	8.4 ± 2.6	8.1 ± 2.6	6.4 ± 1.7	7.1 ± 3.6
Absolute Neutrophil Count (x10 <sup>9</sup> /L)	3.8 ± 1.5	3.9 ± 1.7	3.4 ± 1.0	3.9 ± 2.7
Platelets (x10 <sup>9</sup> /L)	295 ± 113	280 ± 101	238 ± 110	258 ± 129
Creatinine (mg/dL)	0.6 ± 0.5	0.5 ± 0.4	1.0 ± 0.4	1.1 ± 0.5
Alanine transferase (IU/L)	16 ± 6	20 ± 14	22 ± 18	21 ± 15
Total Bilirubin (mg/dL)	1.4 ± 0.8	1.3 ± 0.7	1.6 ± 0.9	1.5 ± 0.9

# Toxicité biologique



	Hydroxyurea			Placebo			Difference (95% CI)
	Pediatric N = 56	Adult N = 51	All N = 107	Pediatric N = 56	Adult N = 49	All N = 105	All
<b>All DLT (% pts)</b>	20	47	33	4	18	11	22 (11 – 34)
Thrombocytopenia	5	33	19	0	2	1	18 (9 – 26)
Neutropenia	4	24	13	0	0	0	13 (6 – 20)
High Hemoglobin	13	10	11	4	16	10	2 (-7 – 11)
Anemia	0	0	0	0	0	0	-
Reticulocytopenia	0	1	1	0	0	0	-

32.7% vs 10.5%,  $p < 0.001$

# Effets indésirables cliniques



	Hydroxyurea			Placebo			IRR (95% CI)
	Pediatric N = 56	Adult N = 51	All N = 107	Pediatric N = 56	Adult N = 49	All N = 105	All
All Clinical AE	284.6	218.1	253.8	358.1	340.2	349.8	0.70 (0.48-0.92)
Vaso-occlusive pain	44.1	71.9	57.0	137.0	164.4	149.6	0.38 (0.28-0.52)
Malaria	30.1	32.3	31.2	27.4	52.5	39.0	0.80 (0.47-1.35)
Hospitalization	12.0	13.9	12.9	23.5	38.8	30.6	0.42 (0.22-0.81)
Any sickle related (N)	18	19	37	33	36	69	0.39 (0.26-0.59)



$p < 0.0001$



$p = 0.012$

# Conclusion

- HU à 20 mg/kg associé à une toxicité biologique
- HU associé à une réduction du nombre de CVO et d'hospitalisations chez l'enfant et l'adulte
- Cytopénies asymptomatiques, transitoires et réversibles
- Essai de phase III à venir

## Quoi de neuf côté thérapie génique ?

1. Exagamglogene Autotemcel,  $\beta$ -thalassemie transfuso-dépendante et drépanocytose. *Frangoul et al.*
2. Lovotibeglogene Autotemcel et drépanocytose, prédicteurs de réponse. *Rifkin-Zenenberg et al.*
3. BEACON Study: Phase 1/2 évaluant une nouvelle technique d'édition de génome. *Gupta et al.*

# Quoi de neuf côté thérapie génique ?

## Exa-cel / TDT et Drépanocytose

Actualisation phases III

**Exa-cel** : HSPC CD34+autologues éditées ex vivo par **CRISPR-Cas9**

**BCL11A**



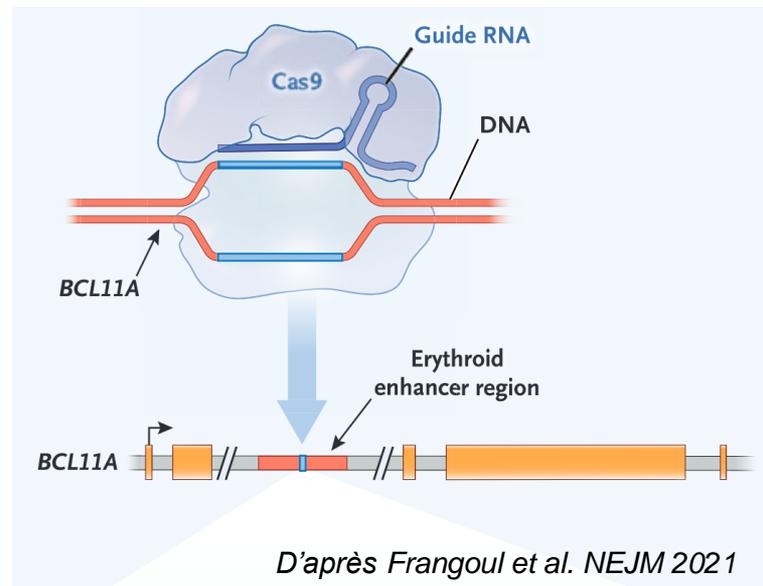
Facteur de transcription

Réprime la production de  $\gamma$ -globine

Cible de CRISPR-Cas9



**↗ HbF**



Approuvé pour patients  $\geq 12$  ans : TDT ou SCD avec CVO récurrentes

# Quoi de neuf côté thérapie génique ?

## Exa-cel / $\beta$ -thalassémie TD et Drépanocytose

Actualisation phases III

### TDT

- ✓ **TI12 chez 98% (53/54 patients)**
- ✓ Médiane de 34 mois de TI
- ✓ **↘ ferritine et arrêt chélateur 46%**
- ✓ Hb médiane 12 g/dL
- ✓ HbF dans 95% des érythrocytes

### Drépanocytose

- ✓ **VF12 chez 93% (39/42 patients)**
- ✓ Médiane de 39 mois sans CVO
- ✓ Hb médiane 12 g/dL
- ✓ HbF 40% à M6
- ✓ Correction marqueurs d'hémolyse

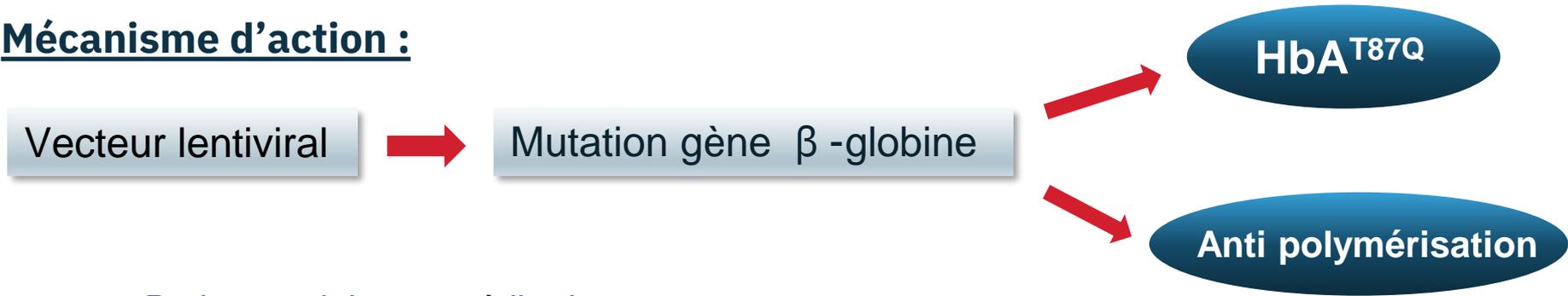
Proportion d'allèles édités stable, efficacité sur tous les génotypes, amélioration OoL

# Quoi de neuf côté thérapie génique ?

## Lovo-cel / Drépanocytose

Actualisation phases III

### Mécanisme d'action :



- Patients adultes et pédiatriques
- Critère de jugement principal : VOE-CR = résolution complète des CVO
- Etude pharmacocinétique :  
Déterminer la valeur d'HbA<sup>T87Q</sup> prédictive de VOE-CR  
Association entre le traitement et l' HbA<sup>T87Q</sup> sanguine

# Quoi de neuf côté thérapie génique ?

## Lovo-cel / Drépanocytose

Actualisation phases III

38 patients

- **33/38 = 86.8%** atteignent VOE-CR
- 97% des patients ayant < 10 CVO/an avant traitement
- 100% des patients pédiatriques
- Diminution des CVO pour ceux n'atteignant pas la VOE-CR
- Impact du nombre de crises précédant le traitement sur la résolution des crises post

# Quoi de neuf côté thérapie génique ?

## Lovo-cel / Drépanocytose

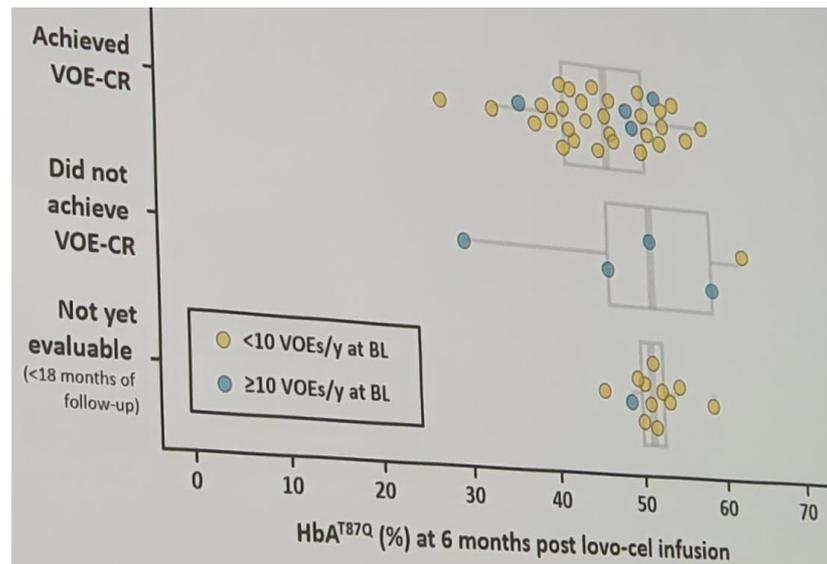
Actualisation phases III

**A 6 mois, il est possible de prédire la réponse durable sur les CVO :**

Augmentation de l'HbA<sup>T87Q</sup> corrélée avec la VOE-CR ([OR], 1.09; 95% CI, 1.03-1.15)

Courbe ROC : seuil > 33% de HbA<sup>T87Q</sup> sanguine significativement corrélée à VOE-CR

Corrélation entre les cellules LVV+ et le taux d'HbA<sup>T87Q</sup> sanguin



# Quoi de neuf côté thérapie génique ?

## Etude **BEACON** / Drépanocytose

Phase I / II

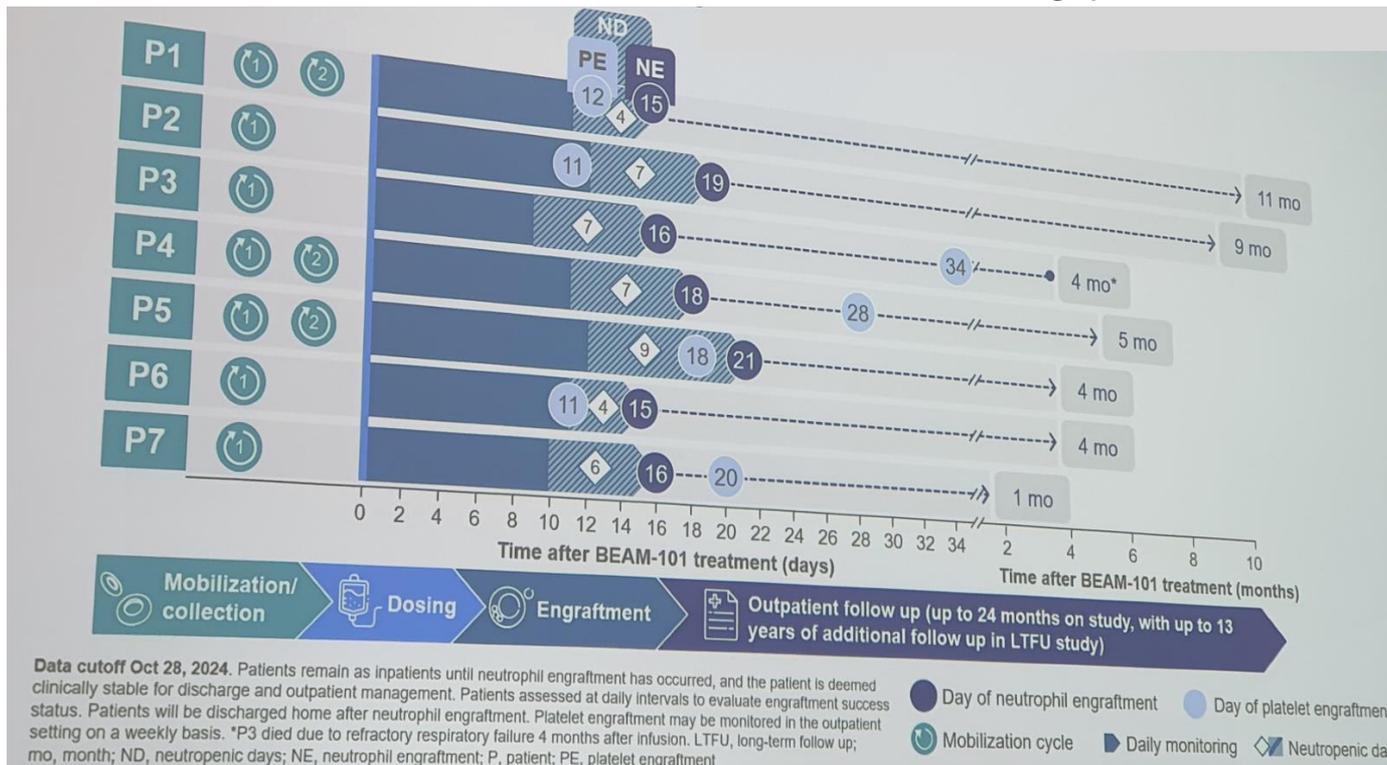
- **BEAM-101** : Cellules CD34+ autologues modifiées ex vivo
- Substitution nucléotidique au niveau du promoteur des gènes HBG1 et 2
- Modifie la zone de fixation de BCL11A
  
- 6 patients, 5 SS et 1 S $\beta$ O avec CVO sévères
- 10.7 x 10<sup>6</sup> cellules CD34+/kg infusées
- Aucun EI sévère attribuable au produit

# Quoi de neuf côté thérapie génique ?

## Etude BEACON

Phase I / II

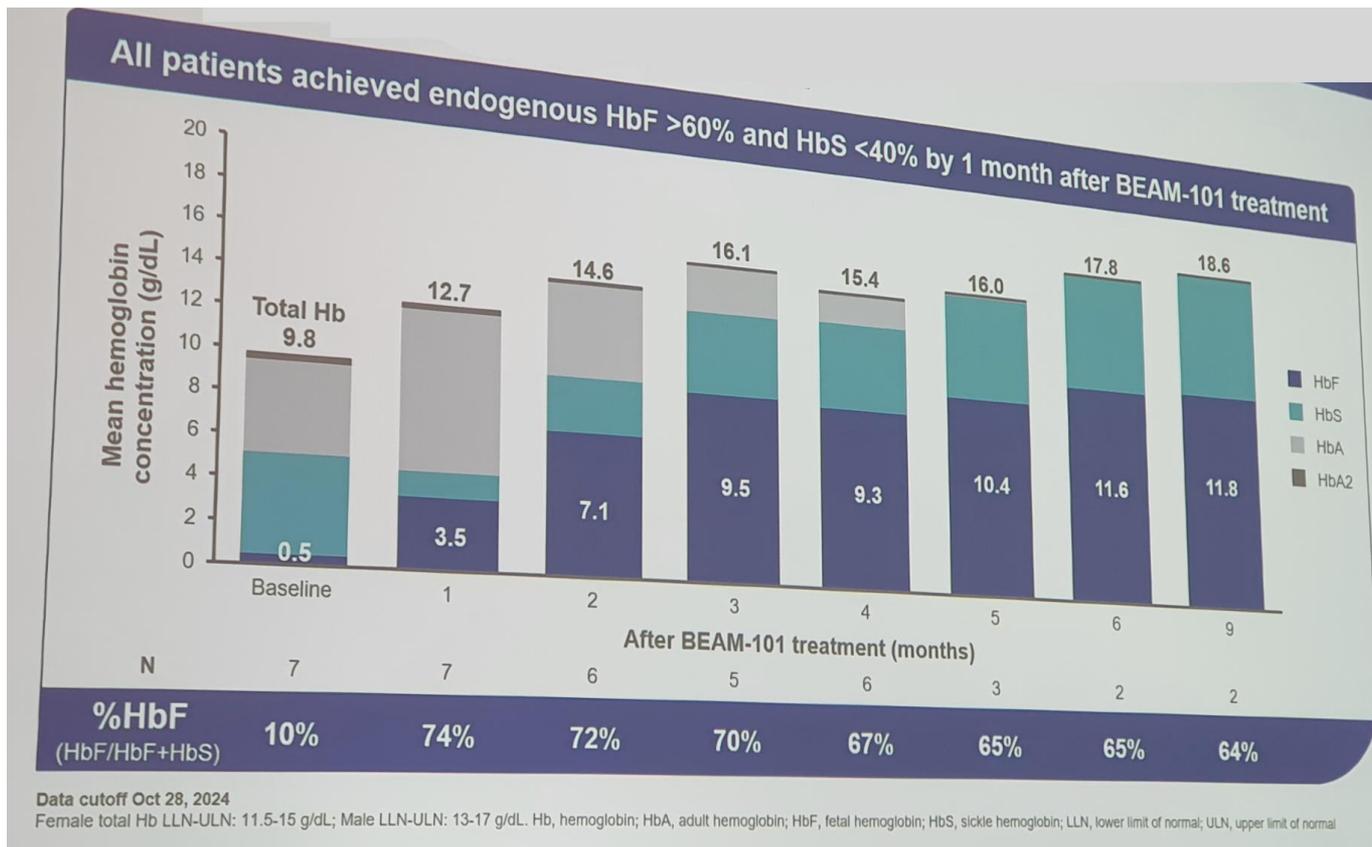
### Schéma de traitement et reconstitution hématologique



# Quoi de neuf côté thérapie génique ?

## Etude BEACON

Phase I / II

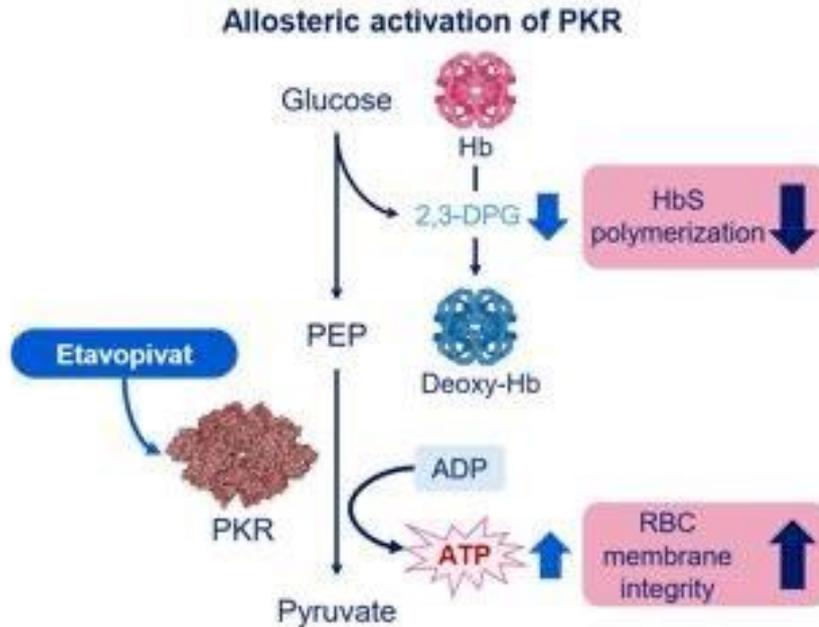


Etavopivat dans la  
drépanocytose : étude  
HIBISCUS (phase 2)

*S. Delicou and al.*

# HIBISCUS - Mécanisme d'action de l'Étavopivat

## Étavopivat: multimodal mechanism of action



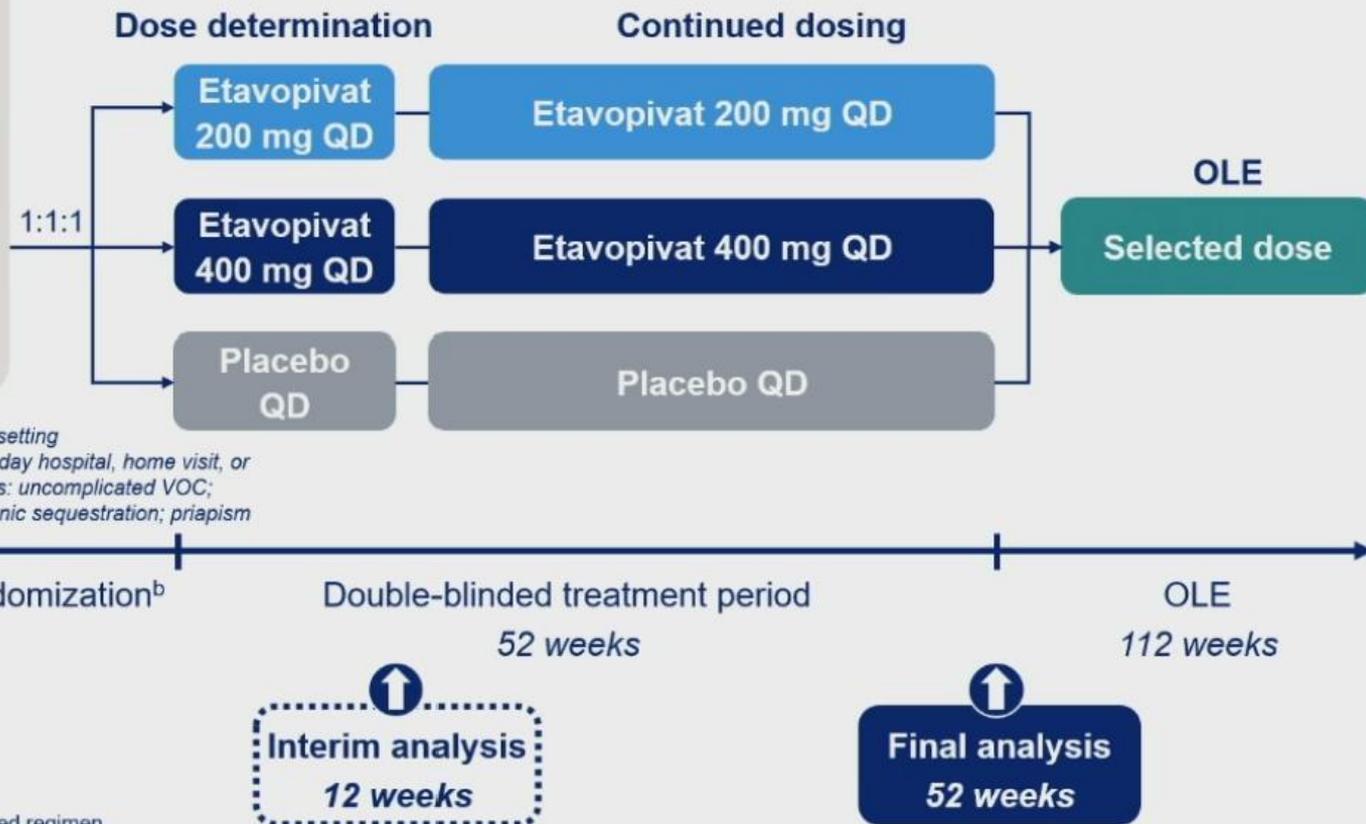
- In a phase 1 study in **patients with SCD**, etavopivat therapy over 12 weeks resulted in a:
  - Rapid and sustained increase in Hb levels
  - Decrease in markers of hemolysis<sup>1</sup>

ADP, adenosine diphosphate; ATP, adenosine triphosphate; DPG, diphosphoglycerate; Hb, hemoglobin; HbS, sickle hemoglobin; PEP, phosphoenolpyruvate; PKR, RBC pyruvate kinase isozyme; RBC, red blood cell; SCD, sickle cell disease.  
1. Saraf SL et al. Blood Adv 2024;8:4459-75.

# HIBISCUS – Design

## Key inclusion criteria

- Aged 12–65 years
- Any SCD genotype
- Hb level  $\geq 5.5$  to  $\leq 10.5$  g/dL
- 2–10 VOCs requiring a medical setting visit in the previous 12 months
- Stable dosing with standard-of-care treatments: HU ( $\geq 90$  days prior), crizanlizumab, or L-glutamine ( $\geq 12$  months prior<sup>a</sup>)



VOC definition: VOC requiring a visit in a medical setting (including hospital, clinic, emergency department, day hospital, home visit, or telemedicine visit), including the following subtypes: uncomplicated VOC; acute chest syndrome; hepatic sequestration; splenic sequestration; priapism

<sup>a</sup>Must have been  $\geq 80\%$  compliant with the planned regimen.

<sup>b</sup>Stratified by: age (12–17 or 18–65 years); number of VOCs in the preceding 12 months (2–3 or 4–10); use of HU, crizanlizumab, l-glutamine in the previous 12 months (yes or no). Hb, hemoglobin; HU, hydroxyurea; OLE, open-label extension; QD, once daily; SCD, sickle cell disease; VOC, vaso-occlusive crisis.

# HIBISCUS - Critères de jugement

## Primary endpoints

- Annualized VOC rate over 52 weeks based on independently adjudicated review<sup>a</sup>
- Hb response (>1 g/dL increase from baseline) at Week 24<sup>b</sup>

## Secondary endpoints

- Change from baseline in hemolysis biomarkers (absolute reticulocyte count, indirect bilirubin, and lactate dehydrogenase) at Week 24
- Change from baseline in Hb at Week 52 during the blinded treatment period
- Time to first VOC
- Change from baseline in PROMIS Fatigue Scale score<sup>c</sup> at Week 52

## Safety endpoints

- Adverse events, clinical laboratory tests, physical examinations, and other clinical measures

<sup>a</sup>Adjudicated in a blinded manner by a VOC Review Committee, comprising physicians experienced in the treatment of SCD.

<sup>b</sup>Using the mean of Hb measurements at Weeks 16, 20, and 24.

<sup>c</sup>Using PROMIS Fatigue Form 7a (≥18 years of age) and the Pediatric Fatigue short form 10a (12–17 years of age).

Hb, hemoglobin; PROMIS, Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; SCD, sickle cell disease; VOC, vaso-occlusive crisis.

## Analysis populations included

**Intent to treat:**  
All participants randomized

n=60



n=40

## Per protocol:

- ≥80% protocol compliance
- Completion of the double-blind period
- No major protocol deviations impacting efficacy assessments

# HIBISCUS - Caractéristiques a baseline

	Etavopivat 200 mg/day (n=21)	Etavopivat 400 mg/day (n=20)	Placebo (n=19)
Age (years), mean (min., max.)	35.7 (14, 57)	34.0 (12, 59)	30.6 (13, 57)
Adolescents, n (%)	3 (14.3)	2 (10.0)	2 (10.5)
Female, (%)	17 (81.0)	14 (70.0)	10 (52.6)
Male, n (%)	4 (19.0)	6 (30.0)	9 (47.4)
Hispanic or Latino, n (%)	5 (23.8)	6 (30.0)	0
Black or African American, n (%)	13 (61.9)	15 (75.0)	16 (84.2)
Europe, n (%)	4 (19.0)	3 (15.0)	5 (26.3)
Middle East, n (%)	3 (14.3)	0	1 (5.3)
North America, n (%)	14 (66.7)	17 (85.0)	13 (68.4)
<b>VOC frequency in year prior to study, mean (min., max.)</b>	<b>3.0 (2, 7)</b>	<b>3.5 (2, 9)</b>	<b>3.3 (2, 9)</b>
2-3, n (%)	15 (71.4)	14 (70.0)	13 (68.4)
4-10, n (%)	6 (28.6)	6 (30.0)	6 (31.6)
Baseline Hb (g/dL) <sup>a</sup>			
<b>Mean (SD)</b>	<b>8.16 (1.17)</b>	<b>8.26 (1.07)</b>	<b>8.78 (1.20)</b>
Median (min., max.)	8.13 (5.9, 10.3)	8.50 (6.0, 9.8)	8.85 (6.6, 10.6)
<b>Hb SS, n (%)</b>	<b>18 (85.7)</b>	<b>18 (90.0)</b>	<b>18 (94.7)</b>
Hb SC, n (%)	1 (4.8)	1 (5.0)	1 (5.3)
Hb S-β <sup>+</sup> thalassemia, n (%)	1 (4.8)	0	0
Hb S-β <sup>0</sup> thalassemia, n (%)	1 (4.8)	1 (5.0)	0

<sup>a</sup>Average of Hb value at screening and Day 1.

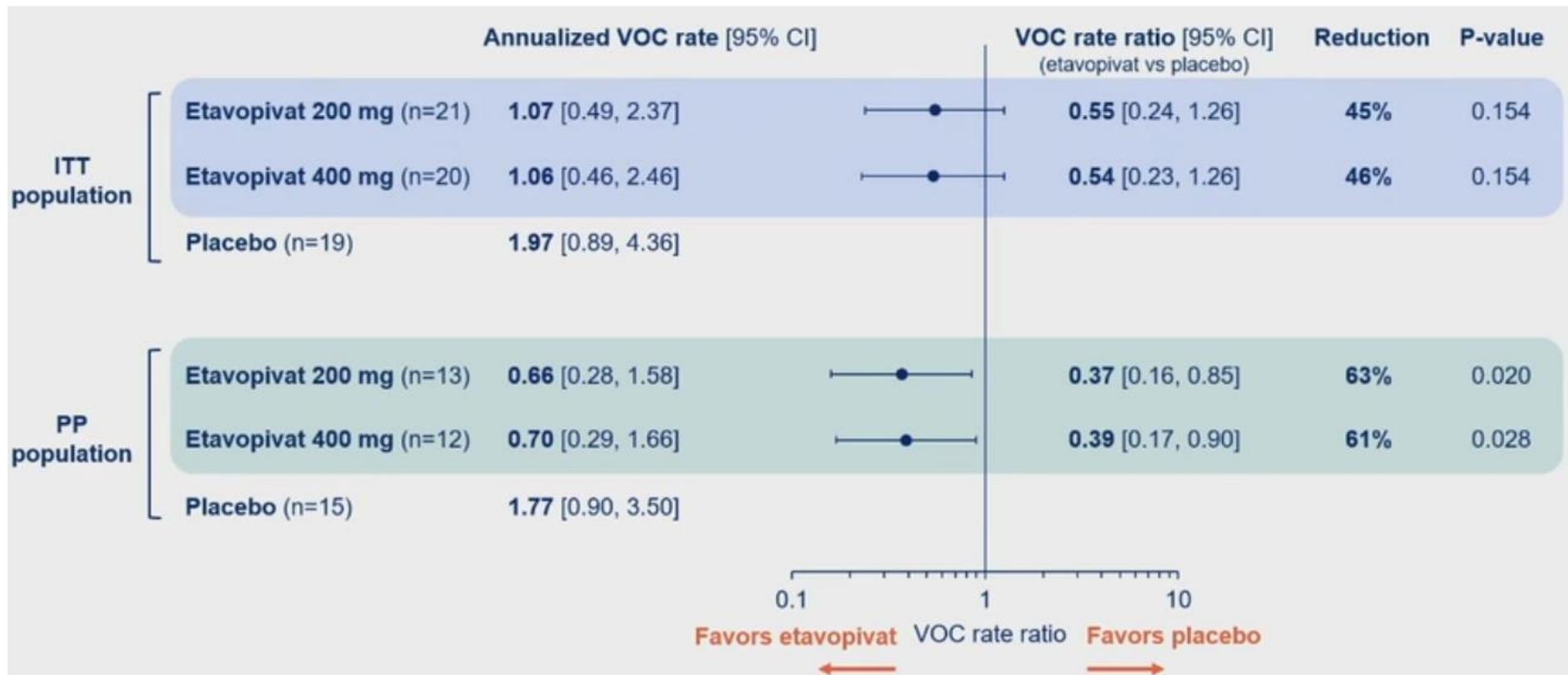
Hb, hemoglobin; max., maximum; min., minimum; SD, standard deviation; VOC, vaso-occlusive crisis.

# HIBISCUS - Autres traitements utilisés

	Etavopivat 200 mg/day (n=21)	Etavopivat 400 mg/day (n=20)	Placebo (n=19)
<b>Prior year's use, n (%)</b>			
Hydroxyurea	17 (81.0)	13 (65.0)	14 (73.7)
Voxelotor <sup>a</sup>	2 (9.5)	1 (5.0)	1 (5.3)
Crizanlizumab	2 (9.5)	3 (15.0)	2 (10.5)
L-glutamine	0	0	2 (10.5)
Received RBC transfusion	7 (33.3)	6 (30.0)	5 (26.3)
<b>On-trial use of SCD therapies, n (%)</b>			
Hydroxyurea	16 (76.2)	13 (65.0)	14 (73.7)
Crizanlizumab	1 (4.8)	2 (10.0)	1 (5.3)
L-glutamine	0	0	1 (5.3)

<sup>a</sup>Voxelotor was not permitted to be used within 28 days prior to starting the study treatment or anticipated need for this agent during the study.  
RBC, red blood cell; SCD, sickle cell disease.

# HIBISCUS – Taux de CVO annualisés

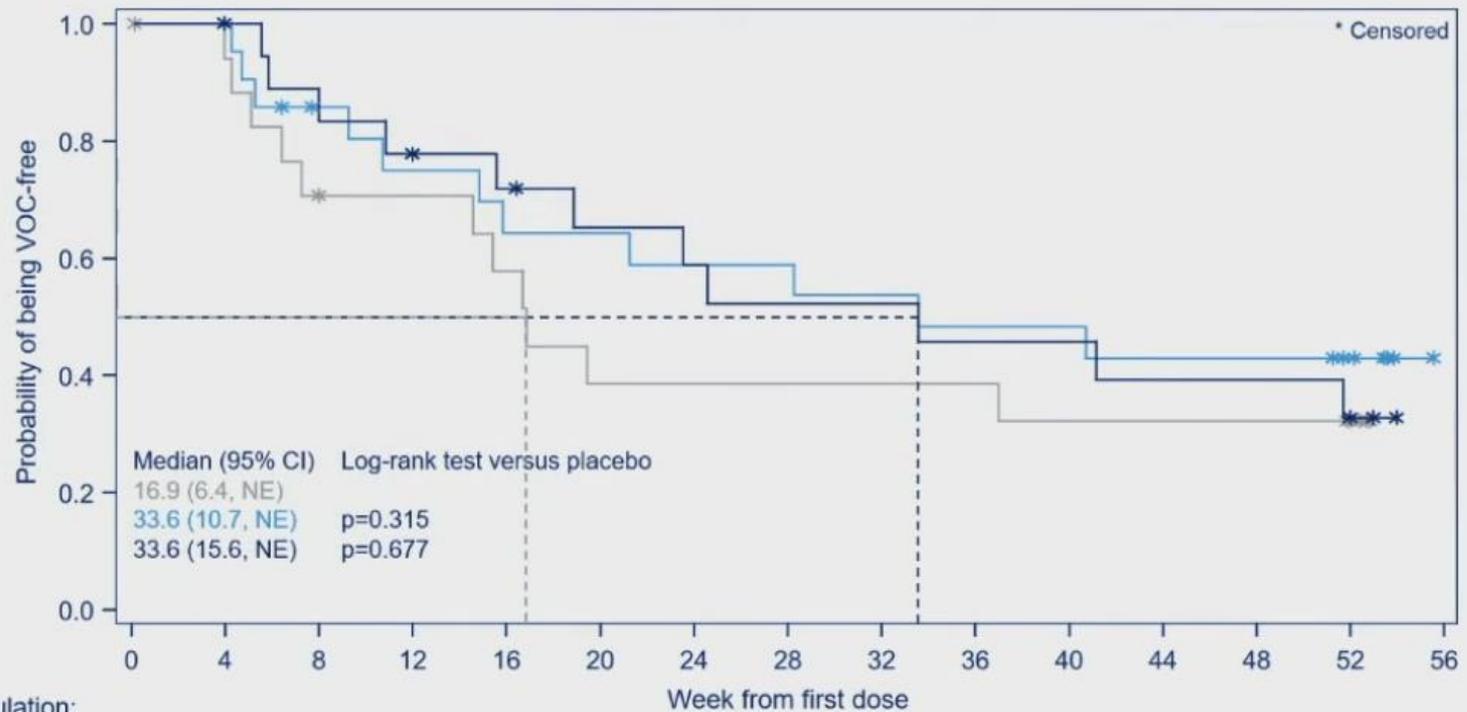


Adjudicated in a blinded manner by a VOC Review Committee, comprising physicians experienced in the treatment of sickle cell disease.

Negative binomial model for VOC events, based on a generalized linear model with treatment group as fixed effect and the natural log of the duration (years) of study treatment exposure.

CI, confidence interval; ITT, intent-to-treat; PP, per-protocol; VOC, vaso-occlusive crisis.

# HIBISCUS - Temps de survenue de la 1ere CVO

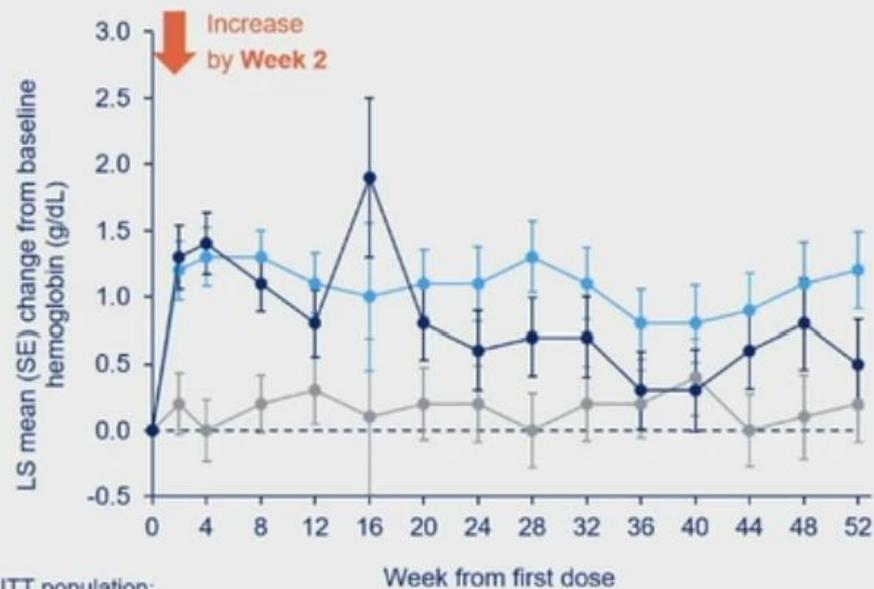


ITT population:	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56
Placebo (n=19)	19	17	12	11	9	6	6	6	6	6	5	5	5	4	0
Etavopivat 200 mg (n=21)	21	21	16	14	12	12	11	11	10	9	9	8	8	6	0
Etavopivat 400 mg (n=20)	20	20	16	14	12	10	9	8	8	7	7	6	6	5	0

Adjudicated in a blinded manner by a VOC Review Committee, comprising physicians experienced in the treatment of sickle cell disease.  
 CI, confidence interval; ITT, intent-to-treat; NE, not estimable; VOC, vaso-occlusive crisis.

# HIBISCUS - Taux d'Hb

	Etavopivat 200 mg/day	Etavopivat 400 mg/day	Placebo
ITT population	n=21	n=20	n=19
<b>Hb responders at Week 24, %</b>	<b>38.1</b>	<b>25.0</b>	<b>10.5</b>
Rate difference vs placebo	27.6	14.5	
p-value	p=0.187	p=0.660	
PP population	n=13	n=12	n=15
<b>Hb responders at Week 24, %</b>	<b>46.2</b>	<b>33.3</b>	<b>13.3</b>
Rate difference vs placebo	32.8	20.0	
p-value	p=0.248	p=0.680	

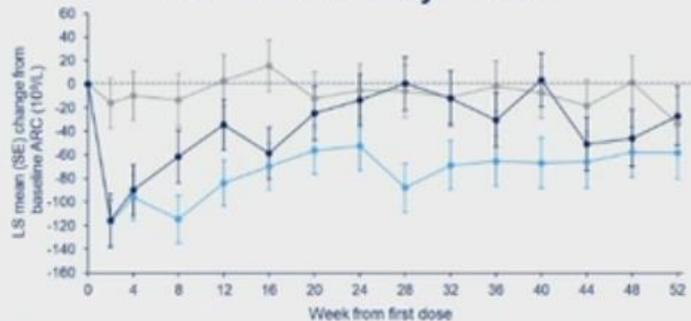


ITT population:	Week from first dose													
Placebo (n=19)	16	17	13	15	15	13	15	14	15	16	15	16	13	13
Etavopivat 200 mg (n=21)	20	19	17	18	17	17	14	15	15	14	14	12	14	13
Etavopivat 400 mg (n=19)	14	15	14	15	14	12	13	12	10	11	11	12	10	9

Hb response: >1 g/dL increase from baseline (using the mean of Hb measurements at Weeks 16, 20, and 24); one-sided p-value was obtained from an exact Cochran-Mantel-Haenszel general association test between the indicated etavopivat group versus placebo and stratified by the randomization stratification factors; the test was considered statistically significant if one-sided p-value <0.025. LS mean change from baseline hemoglobin: the mixed model for repeated measures was based on change from baseline and includes a random effect for patient and fixed effects for treatment group, baseline, randomization stratification factors (age, prior/concomitant treatment, vaso-occlusive crisis), nominal study visit, and treatment group by visit interaction. Hb, hemoglobin; ITT, intent-to-treat; PP, per-protocol; LS, least square; SE, standard error.

# HIBISCUS – Marqueurs d'hémolyse

## Absolute reticulocyte count



ITT population:

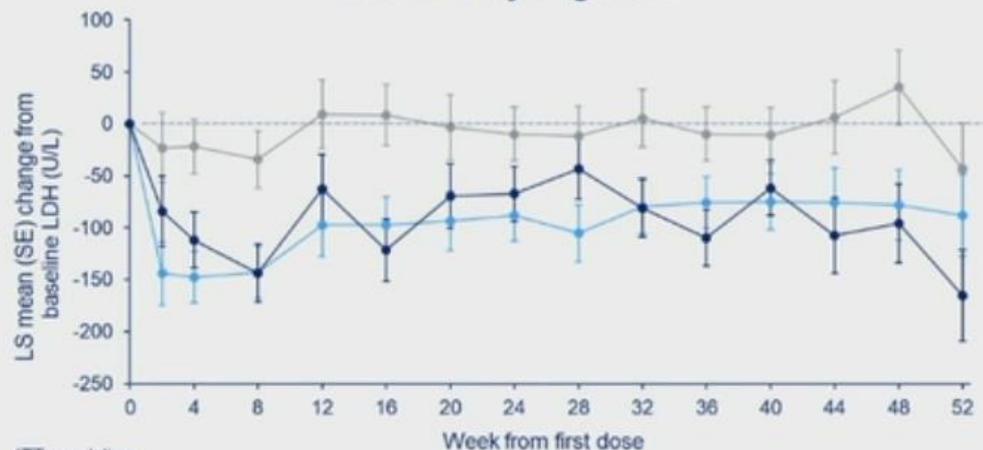
ITT population:	14	16	12	13	13	12	12	13	12	15	13	14	12	11
Placebo (n=18)	14	16	12	13	13	12	12	13	12	15	13	14	12	11
Etavopivat 200 mg (n=20)	19	18	15	15	17	17	13	14	15	14	14	12	14	12
Etavopivat 400 mg (n=18)	12	14	12	14	13	11	13	12	10	11	11	12	10	9

## Indirect bilirubin



ITT population:	16	17	15	15	10	14	15	15	16	16	15	16	14	14
Placebo (N=18)	16	17	15	15	10	14	15	15	16	16	15	16	14	14
Etavopivat 200 mg (N=20)	18	20	19	19	18	17	15	16	16	14	14	13	14	14
Etavopivat 400 mg (N=21)	15	18	16	14	14	13	13	14	12	13	13	13	11	12

## Lactate dehydrogenase



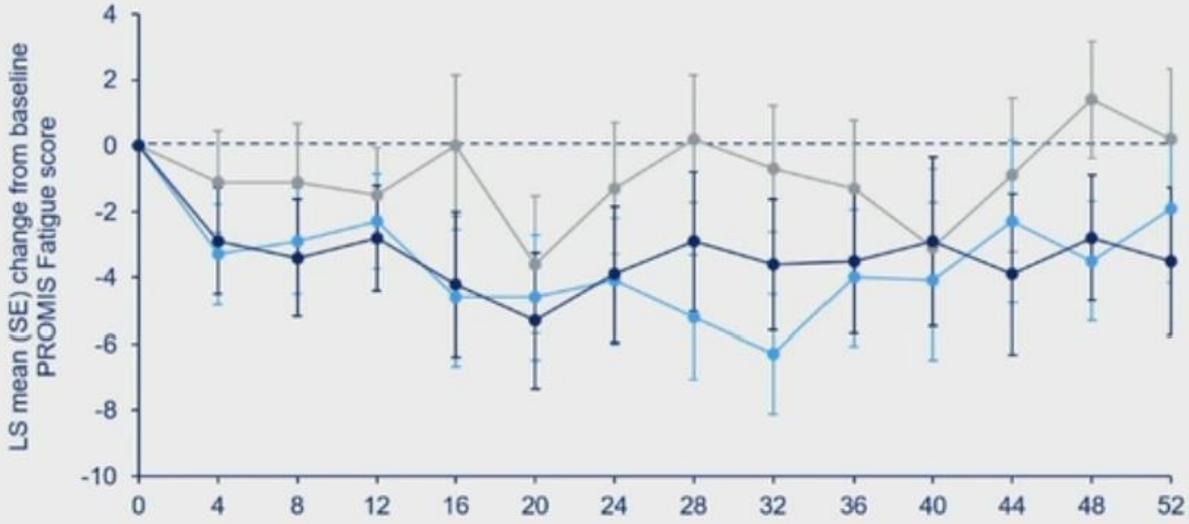
ITT population:

ITT population:	12	16	11	14	15	12	14	14	13	15	13	14	13	11
Placebo (n=18)	12	16	11	14	15	12	14	14	13	15	13	14	13	11
Etavopivat 200 mg (n=21)	17	20	19	20	18	16	16	15	15	14	12	13	13	14
Etavopivat 400 mg (n=19)	14	17	14	15	15	14	12	13	12	13	13	12	10	12

The repeated measures model is based on change from baseline and includes a random effect for patient and fixed effects for treatment group, baseline, randomization stratification factors (age, prior/concomitant treatment, vaso-occlusive crisis), nominal study visit, and treatment group by visit interaction.

ARC, absolute reticulocyte count; ITT, intent-to-treat; LDH lactate dehydrogenase; LS, least square; SE, standard error.

# HIBISCUS - Score de Fatigue (PROMIS)



LS mean (95% CI) difference from placebo at Week 52

Etavopivat 200 mg/day	Etavopivat 400 mg/day
-2.1 (-8.5, 4.3)	-3.7 (-10.1, 2.7)
p=0.502	p=0.243

ITT population:

	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Placebo (n=17)	14	12	14	13	11	12	13	13	13	12	13	11	12
Etavopivat 200 mg (n=18)	15	16	15	14	14	13	14	14	13	11	10	11	9
Etavopivat 400 mg (n=18)	13	12	11	12	11	11	10	10	11	9	11	9	10

Using PROMIS Fatigue Form 7a (≥18 years of age).

The repeated measures model is based on change from baseline and includes a random effect for patient and fixed effects for treatment group, baseline, randomization stratification factors (prior/concomitant treatment, and vaso-occlusive crises), nominal study visit, and treatment group by visit interaction.

CI, confidence interval; ITT, intent-to-treat; LS, least square; PROMIS, Patient-Reported Outcome Measurement Information System; SE, standard error.

# HIBISCUS – Effets indésirables

	Etavopivat 200 mg/day (n=21) n (%) Events <sup>a</sup>	Etavopivat 400 mg/day (n=20) n (%) Events <sup>a</sup>	Placebo (n=19) n (%) Events <sup>a</sup>
Any TEAE	17 (81.0) 139	18 (90.0) 124	18 (94.7) 135
TEAEs reported as VOCs	11 (52.4) 32	13 (65.0) 25	12 (63.2) 39
<b>Deaths</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Serious TEAEs	5 (23.8) 5	4 (20.0) 5	3 (15.8) 3
TEAE leading to drug discontinuation	2 (9.5) 2	0	0
TEAE requiring a dose hold/interruption	4 (19.0) 7	2 (10.0) 2	4 (21.1) 4
<b>Select TEAEs<sup>b</sup></b>			
<b>Sickle cell anemia with crisis</b> (as reported by the investigator)	<b>8 (38.1) 18</b>	<b>14 (70.0) 32</b>	<b>14 (73.7) 48</b>
<b>Nausea</b>	<b>3 (14.3) 5</b>	<b>2 (10.0) 2</b>	<b>2 (10.5) 2</b>
<b>Headache</b>	<b>2 (9.5) 4</b>	<b>3 (15.0) 6</b>	<b>2 (10.5) 3</b>
<b>Urinary tract infection</b>	<b>4 (19.0) 5</b>	<b>1 (5.0) 1</b>	<b>0</b>
<b>Vomiting</b>	<b>2 (9.5) 2</b>	<b>2 (10.0) 5</b>	<b>1 (5.3) 1</b>
<b>Insomnia</b>	<b>0</b>	<b>3 (15.0) 4</b>	<b>0</b>
ALT increased	1 (4.8) 3	2 (10.0) 2	0
AST increased	1 (4.8) 2	2 (10.0) 2	0
Diarrhea	1 (4.8) 1	2 (10.0) 2	0
Constipation	2 (9.5) 3	0	3 (15.8) 3
GGT increased	0	2 (10.0) 2	0
Dyspepsia	1 (4.8) 1	0	2 (10.5) 2

<sup>a</sup>Number of events. <sup>b</sup>TEAEs considered relevant to the disease or drug's mechanism of action.

ALT, alanine transaminase; AST, aspartate transaminase; GGT, gamma-glutamyl transferase; TEAE, treatment-emergent adverse event; VOC, vaso-occlusive crisis.

# HIBISCUS – Effets indésirables graves

	Etavopivat 200 mg/day (n=21)	Etavopivat 400 mg/day (n=20)	Placebo (n=19)
<b>SAE, n (%)</b>	<b>5 (23.8)</b>	<b>4 (20.0)</b>	<b>3 (15.8)</b>
<b>SAEs of relevance<sup>a</sup>, n (%) Events<sup>b</sup></b>			
<i>Possibly drug related</i>			
Hepatic enzyme increased	<b>1 (4.8) 1</b>	0	0
Hb decreased	0	<b>1 (5.0) 1</b>	0
<i>Unlikely drug related</i>			
Cerebrovascular accident	<b>1 (4.8) 1</b>	0	0
Pulmonary embolism coincided with COVID-19	0	<b>1 (5.0) 2</b>	0

The **cerebrovascular accident** and **hepatic enzyme increased** led to permanent discontinuation of the study drug

<sup>a</sup>SAEs of relevance comprise those considered possibly related to study drug or of relevance to the disease. <sup>b</sup>Number of events. All SAEs resolved or resolved with sequelae, and most SAEs were deemed unrelated to the study drug by the investigator.  
All other SAEs: COVID-19, urinary tract infection, urinary retention in the 200 mg group; bile duct stone, tibia fracture in the 400 mg group; COVID-19, appendicitis, hypoxia in the placebo group.  
Hb, hemoglobin; SAE, serious adverse event.

# HIBISCUS - Conclusions

En ITT, pas de significativité statistique mais tendances à :

- Réduction du taux de CVO annualisé
- Augmentation du délai de survenue de la 1ere CVO
- Augmentation du taux d'Hb rapide (dès 2 semaines) et prolongée (à 24 semaines)
- Amélioration du score de fatigue
- Diminution des marqueurs d'hémolyse

Etude de phase 3 avec Etavopivat à 400mg/jour pour confirmation des résultats.

**Association Hydroxyurée et  
EPO dans la drépanocytose  
: étude ACHIEvE-SCD (phase  
1b/2)**

*T. Adeyemo and al.*

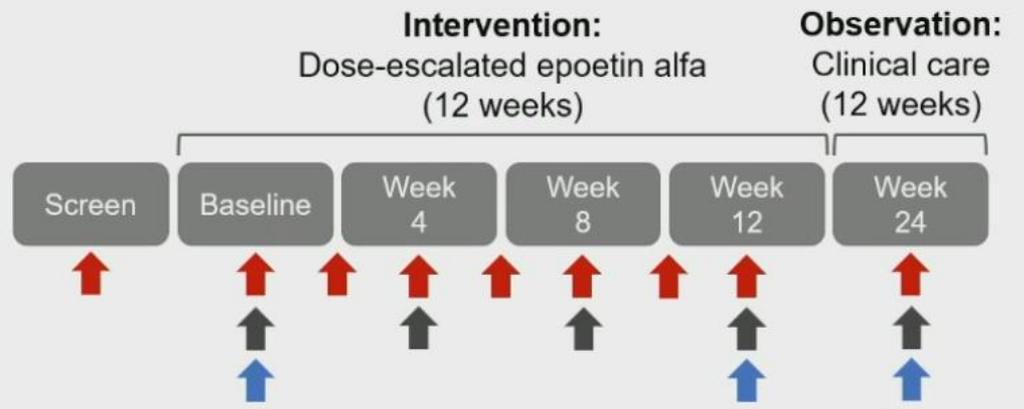
## ACHIEVE-SCD : Design

- Phase 1b/2, bicentrique (Lagos, Pittsburgh), ouvert
- N = 16
- Age > 18 ans
- Génotype SS ou S/beta0 thalassémique
- Dose stable d'HU > 3 mois et Hb < 9g/dL
- Pas de transfusion récente, pas d'utilisation de Voxelotor, pas de CVO récente
- Critères d'exclusion : IRC dialysé, carence martiale non traitée, HTA sévère, thrombose récente, angor instable, néoplasie active.

# ACHIEVE-SCD : Design et critère de jugement

- ↑ = Clinical laboratory testing
- ↑ = Exploratory biomarkers
- ↑ = Clinical and patient reported outcomes, biospecimen banking

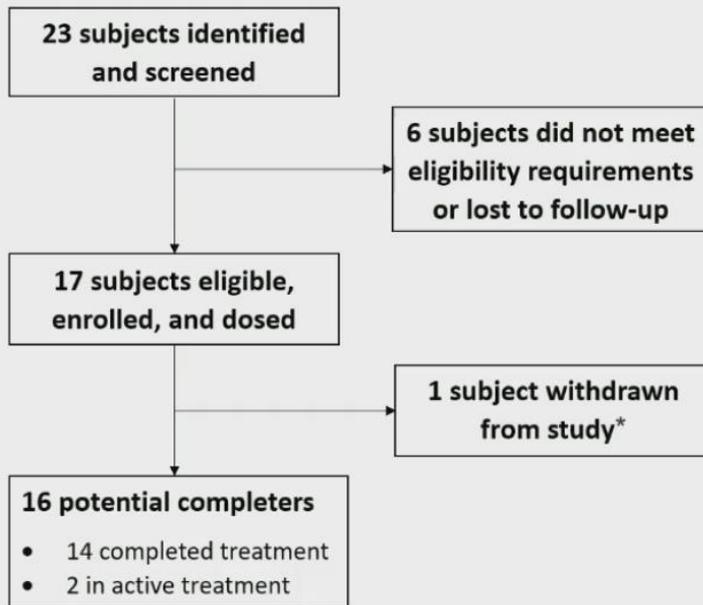
Dose Levels		Dose Modifications	
Dose	EPO Dose	If repeat Hb > 11.0 g/dL, reduce to:	If 2nd dose reduction needed:
Level 3	40,000IU TIW	30,000IU TIW	20,000IU TIW
Level 2	30,000IU TIW	20,000IU TIW	10,000IU TIW
Level 1	20,000IU TIW	10,000IU TIW	10,000IU BIW
Level 0	10,000IU TIW	10,000IU BIW	10,000IU weekly



**Primary endpoint:** Hb response (defined as  $\geq 1.0$  g/dL increase in Hb from baseline) at 12 weeks

Dose Reduction Criteria
Hb increase to > 11.0 g/dL (confirmed on repeat Hb measurement)
> 2 g/dL Hb increase in 4 weeks
Increased pain/VOC symptoms
Grade 3 hypertension on two consecutive measurements
Grade $\geq 3$ treatment related adverse events

# ACHiEvE-SCD : Données à baseline



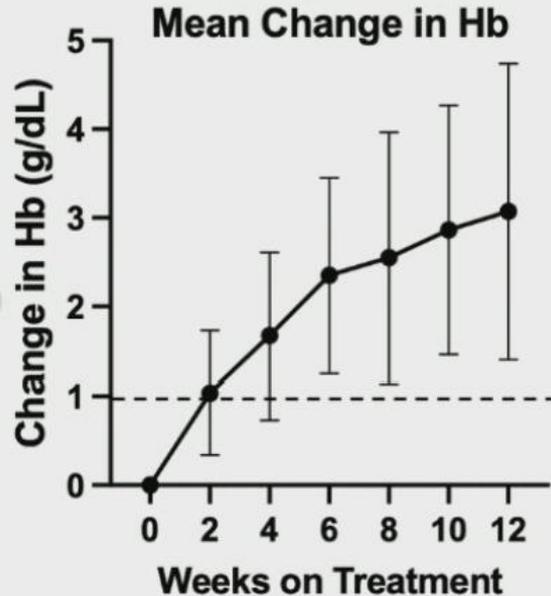
Data cut: October 3, 2024

\* Subject was withdrawn at 10 weeks due to a serious adverse event (SAE) of myelodysplastic syndrome unrelated to study drug.

Hb, hemoglobin; Sat, saturation; HU, hydroxyurea; SD, standard deviation; EPO, Erythropoietin; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

Baseline Characteristics	n = 17
Age, mean (range), years	30 (18-50)
Female, N (%)	9 (53)
African or African-American, N (%)	17 (100)
HbSS genotype, N (%)	17 (100)
HU dose, mean (range), mg/kg/day	22.6 (10.8-31.3)
Baseline Lab Parameters, mean (SD)	n = 17
Hemoglobin, g/dL	7.4 (1.2)
Lactate dehydrogenase, U/L	407.4 (190.2)
Indirect bilirubin, mg/dL	2.6 (2.3)
Absolute reticulocyte count, 10 <sup>9</sup> /L	175.4 (88.3)
Serum EPO level, IU	140.6 (129.4)
Hemoglobin F, %	11.8 (5.2)
Mean corpuscular volume (MCV), fL	98.8 (11.6)
Ferritin, ng/mL	844.6 (584.2)
Creatinine, mg/dL	0.70 (0.67)
eGFR, mL/min/1.73m <sup>2</sup>	128.1 (45.6)

# ACHIEVE-SCD : Amélioration de l'anémie sous EPO + HU



**93%** (13/14) had a Hb response ( $\geq 1.0$  g/dL increase from baseline) at 12 weeks

Average EPO dose at 12 weeks: 21,429 IU TIW

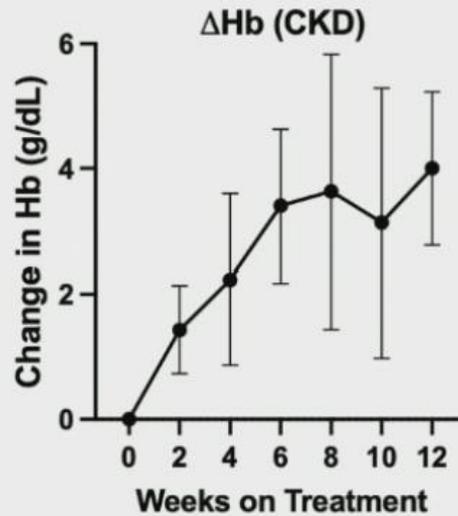
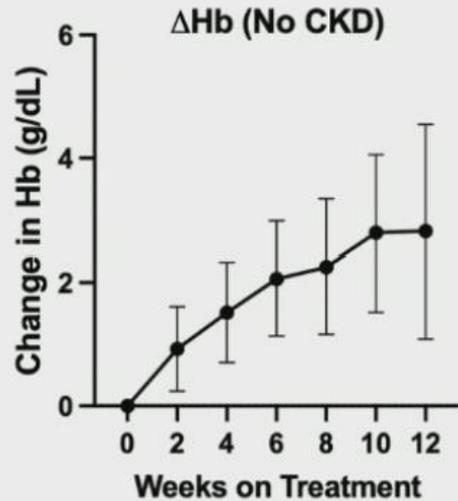
Mean Absolute Hb and $\Delta$ Hb (n = 14)		
Week	Mean Absolute Hb (g/dL)	Mean $\Delta$ Hb (g/dL)
0	7.5	0
2	<b>8.5</b>	<b>1.0</b>
4	9.1	1.7
8	10.0	2.6
12	<b>10.5</b>	<b>3.1</b>

Mean Hb increase of 1.0 g/dL achieved after 2 weeks of treatment

Data cut: October 3, 2024

Hb, hemoglobin; EPO, erythropoietin; TIW, three times weekly.

# ACHIEVE-SCD : Réponse meilleure chez l'insuffisant rénal chronique



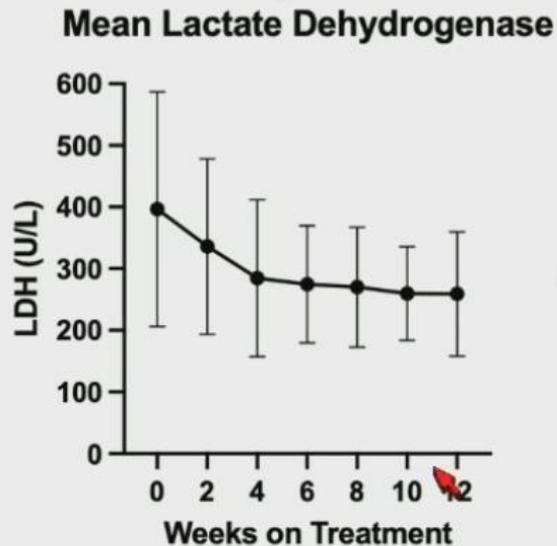
Hb Response by CKD* Status (n = 14)		
Mean Values	No CKD (n = 11)	CKD (n = 3)
Creatinine, mg/dL	0.37	0.64
eGFR, mL/min/1.73m <sup>2</sup>	150.5	80.3
UACR, mg/g	43.2	929.6
Baseline Hb, g/dL	7.8	7.4
ΔHb at 12 weeks, g/dL	<b>2.8</b>	<b>4.0</b>

\* CKD defined as eGFR < 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> or UACR > 300 mg/g.

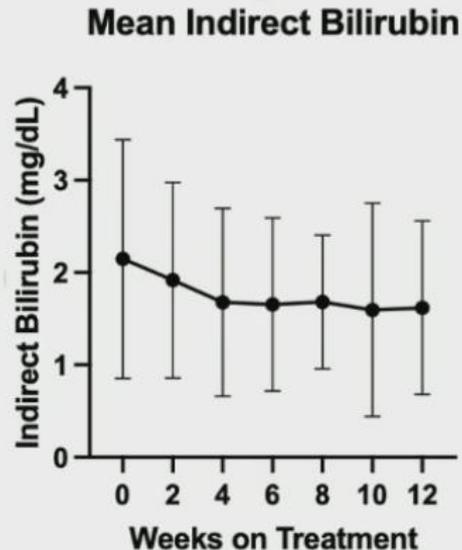
Data cut: October 3, 2024

Hb, hemoglobin; CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; UACR, urine albumin-to-creatinine ratio.

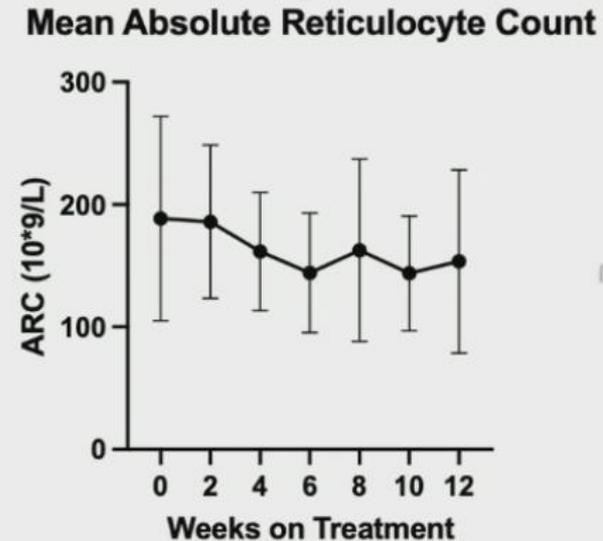
# ACHIEVE-SCD : Diminution des marqueurs hémolytiques



Mean change at 12 weeks:  
**- 137.7 U/L**

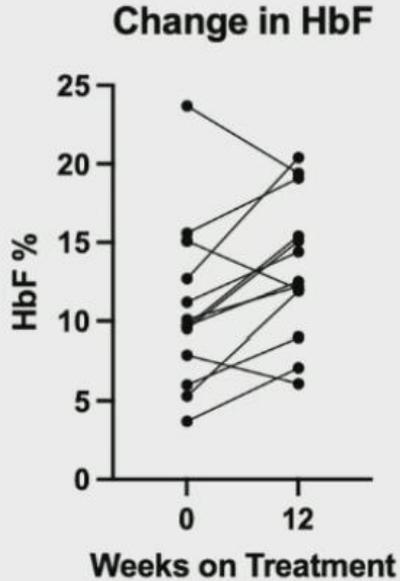


Mean change at 12 weeks:  
**- 0.53 mg/dL**

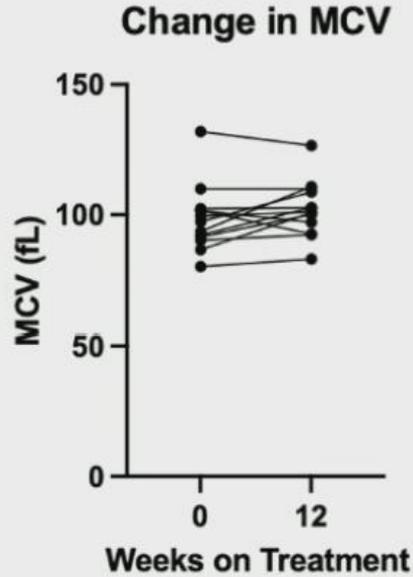


Mean change at 12 weeks:  
**- 35.1 x 10<sup>9</sup>/L**

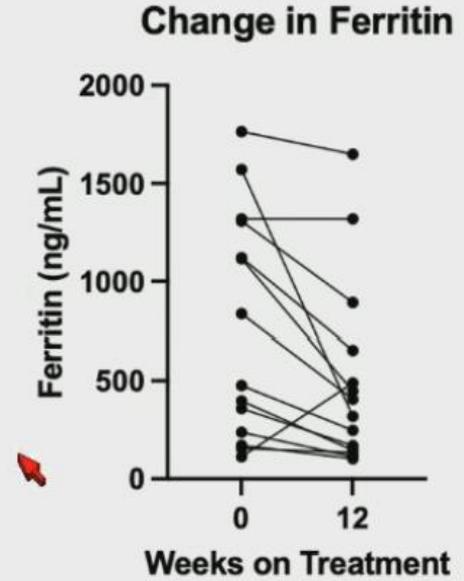
# ACHIEVE-SCD : Augmentation de l'HbF et diminution de la ferritine



Mean change at 12 weeks:  
**+ 2.6%**



Mean change at 12 weeks:  
**+ 3.8 fL**



Mean change at 12 weeks:  
**- 275.3 ng/mL**

# ACHIEVE-SCD : Effets indésirables

Common Adverse Events (AEs)*	n = 17 (%)	
	All Grades	Grade ≥ 3
All	13 (76.5%)	4 (23.5%)
Neutrophil count decreased	8 (47.1%)	1 (5.9%)
Pain in extremity	2 (11.8%)	1 (5.9%)
Priapism	2 (11.8%)	0
Vaso-occlusive crisis (VOC)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Myelodysplastic syndrome (MDS)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
Skin ulceration	1 (5.9%)	1 (5.9%)

\* Other less commonly reported AEs were Grade 1 or Grade 2 with n = 1 (5.9%): anorexia, conjunctivitis infective, dizziness, edema limbs, menorrhagia, pain, platelet count decreased, skin hyperpigmentation, and skin infection.

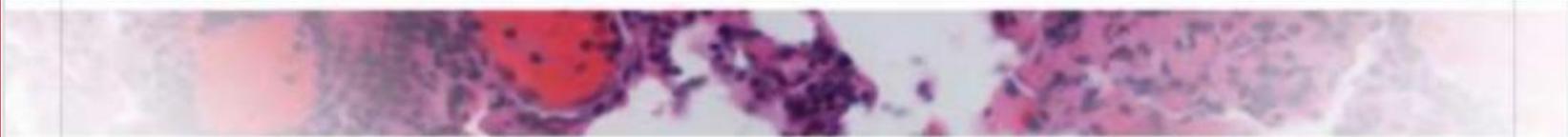
- Serious adverse events (SAEs):
  - MDS Grade 4: diagnosed on bone marrow biopsy obtained clinically for worsening refractory anemia, led to discontinuation of EPO and hydroxyurea, withdrawal from study, and initiation of blood transfusions
  - VOC Grade 3: admitted for uncomplicated VOC, patient with baseline of 17 VOCs/year
- No AEs were related to EPO treatment
- No dose adjustments or treatment discontinuation due to pain
- EPO injections well tolerated at all dose levels
- Average compliance reported by drug diary: 97%

Data cut: October 3, 2024

Hb, hemoglobin; EPO, Erythropoietin; MDS, myelodysplastic syndrome; VOC, vaso-occlusive crisis.

## ACHIEVE-SCD : Conclusions

- Options de traitements limitées pour l'anémie dans la drépanocytose. Impact sur la qualité de vie et les complications chroniques d'organes.
- Augmentation marquée de l'Hb sous EPO (+3 g/dL) chez des patients déjà traités par HU avec profil de sécurité satisfaisant.
- Analyses supplémentaires en cours pour évaluer l'effet de l'association sur les événements cliniques, la qualité de vie, la dysfonction d'organe ou encore l'oxygénation tissulaire



## Lifetime Prevalence of Stroke within an Adult Population with Sickle Cell Disease: a Cross-Sectional Study

**Jonathan St-Onge, MD<sup>1\*</sup>**, Tzvetena Hristova, MD, MSc<sup>1\*</sup>, Janick Caron-L'Ecuyer<sup>1\*</sup>, Chrystelle Charles, MD<sup>1\*</sup>, Mia Stevanovik<sup>1\*</sup>, Sara-Maude Desforges, MD<sup>1</sup>, Costa Kazadi, MD, MSc<sup>2\*</sup>, Céline Nkoue, MD<sup>3\*</sup>, George Nilton Nunes Mendes, MD<sup>4\*</sup>, Olivier Pouliot, MD<sup>1\*</sup>, Gregory Jacquin, MD<sup>2,4,5\*</sup>, Olena Bereznyakova, MD<sup>2,4,5\*</sup>, Christian Stapf, MD<sup>2,4,5\*</sup> and Stephanie Forte, MD, MSc<sup>1,2,6</sup>

# Introduction

- Pauvreté de la littérature sur la prévalence, l'étiologie et morbi-mortalité des AVC chez l'adulte
- Multiples études de prévalence par pays
- Kwiatkowski et al. AJH 2019

« Ischemic stroke in children and young adults with SCD in the post-STOP era »

**2.1% incidence stroke  
(n=60/2808)**

**Mean age at first stroke: 13.7 [3.6, 28.9]**

# Objectif de l'étude

## Primaire

- Déterminer la prévalence d'AVC dans une population d'adultes drépanocytaires suivis dans un centre de référence

## Secondaire

- Description du type / étiologie / traitement / impact fonctionnel à long terme de l'AVC

# Design de l'étude

- Étude rétrospective cross-sectional
- CHU de Montréal entre 2011 et décembre 2023
- Patients drépanocytaires  $\geq 18$  ans
- Génotype Hb SS, Hb S $\beta^0$  ou S $\beta^+$  thalassémie et Hb SC
- Définition du critère de jugement
  - AVC : Infarctus cérébral ou hémorragie intracrânienne à l'imagerie cérébrale avec déficits neurologiques focaux correspondants ou symptômes associés.
  - Retentissement fonctionnel : NIHSS, mRS, MoCA

# Caractéristiques à l'inclusion

Baseline characteristics	N (%)
Number of patients	450
Female	258 (57%)
Median age (years)	32 [range 18-79]
Genotype	HbSS: 216 (48%) HbS $\beta^0$ : 9 (2%) HbSC: 189 (42%) HbS $\beta^+$ : 36 (8%)
Hydroxyurea	290 (64%)
Transfusions	66 (15%)
Hydroxyurea + transfusions	27 (6%)
Moya-Moya Syndrome	8 (2%)
Previously followed in a pediatric expert center	176 (39%)

# Résultats

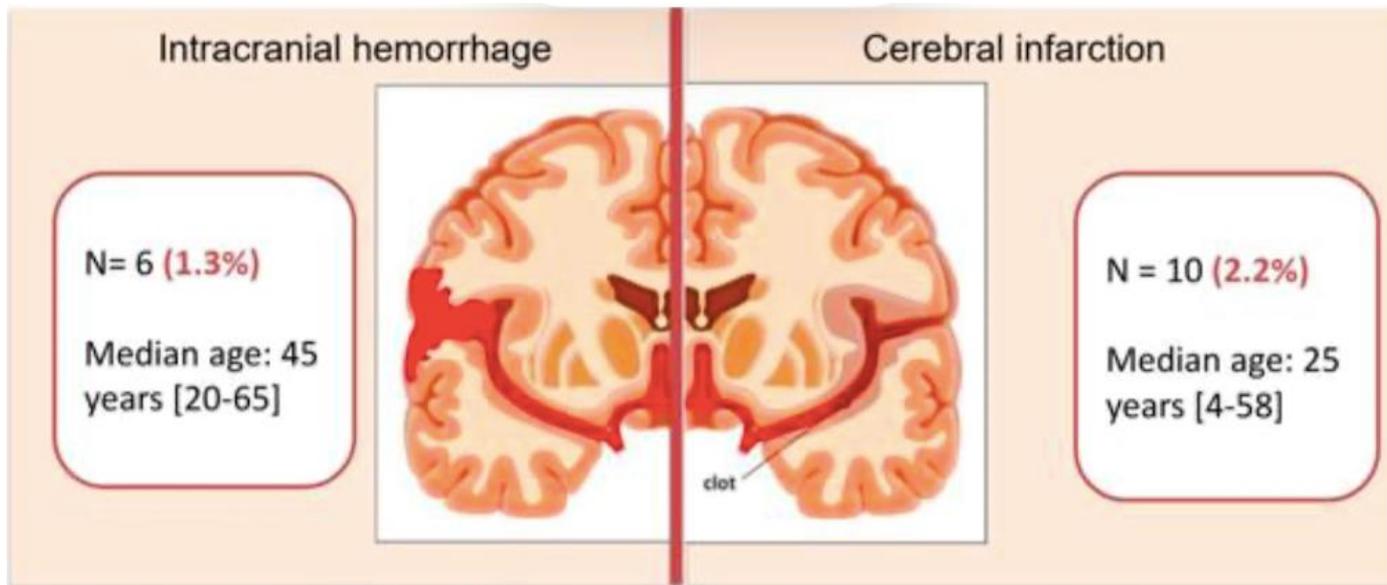
**Lifetime prevalence of stroke =**  
**3.6%**  
(n= 16/450)

Median age at  
presentation of stroke =  
**36 years** [range 4-65]

♀ = 11

♂ = 5

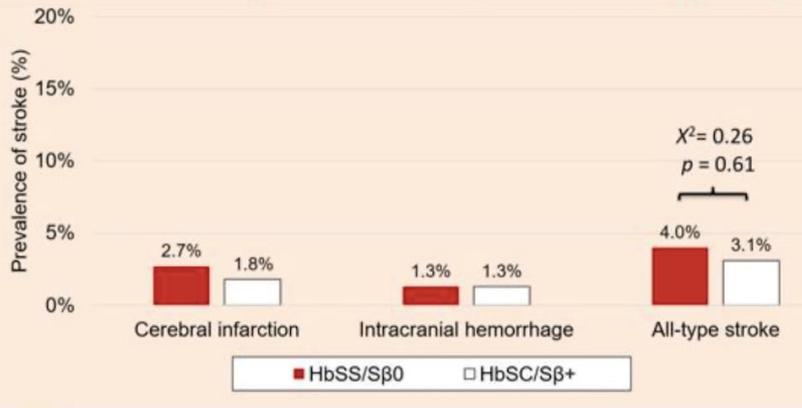
# Résultats



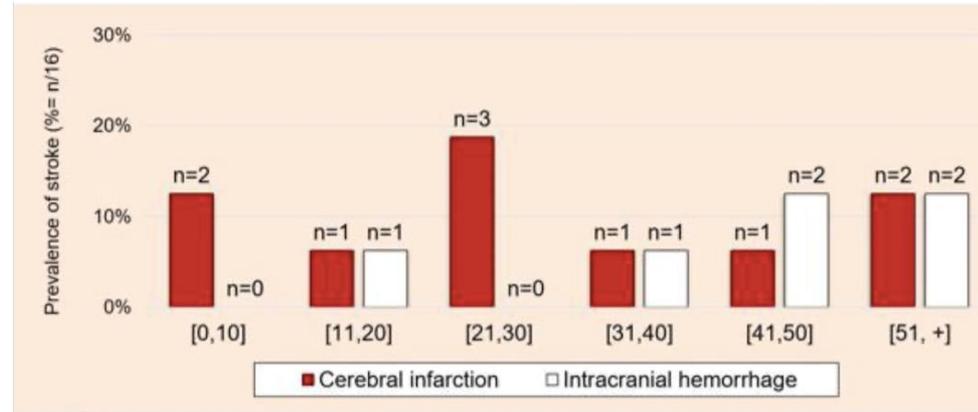
**3 adults (0.7%)** suffered at least one recurrent stroke

# Résultats

## Répartition selon génotype



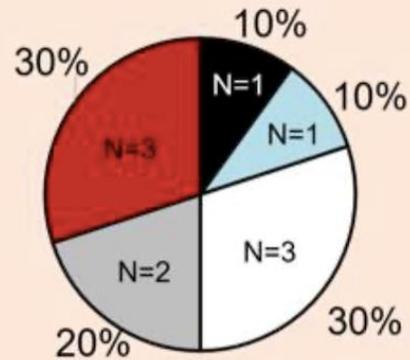
## Répartition selon classe d'âge



# Résultats

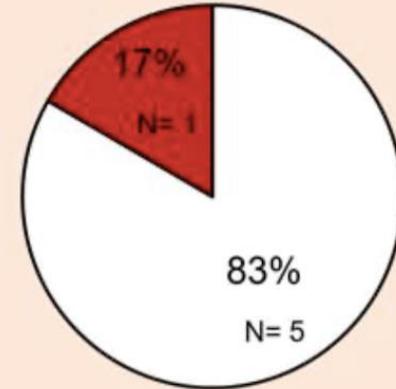
## AVC ischémiques

- Carotid stenosis
- Moya-Moya syndrome
- Cardio-embolic
- Acute vaso-occlusive crisis
- Unknown etiology



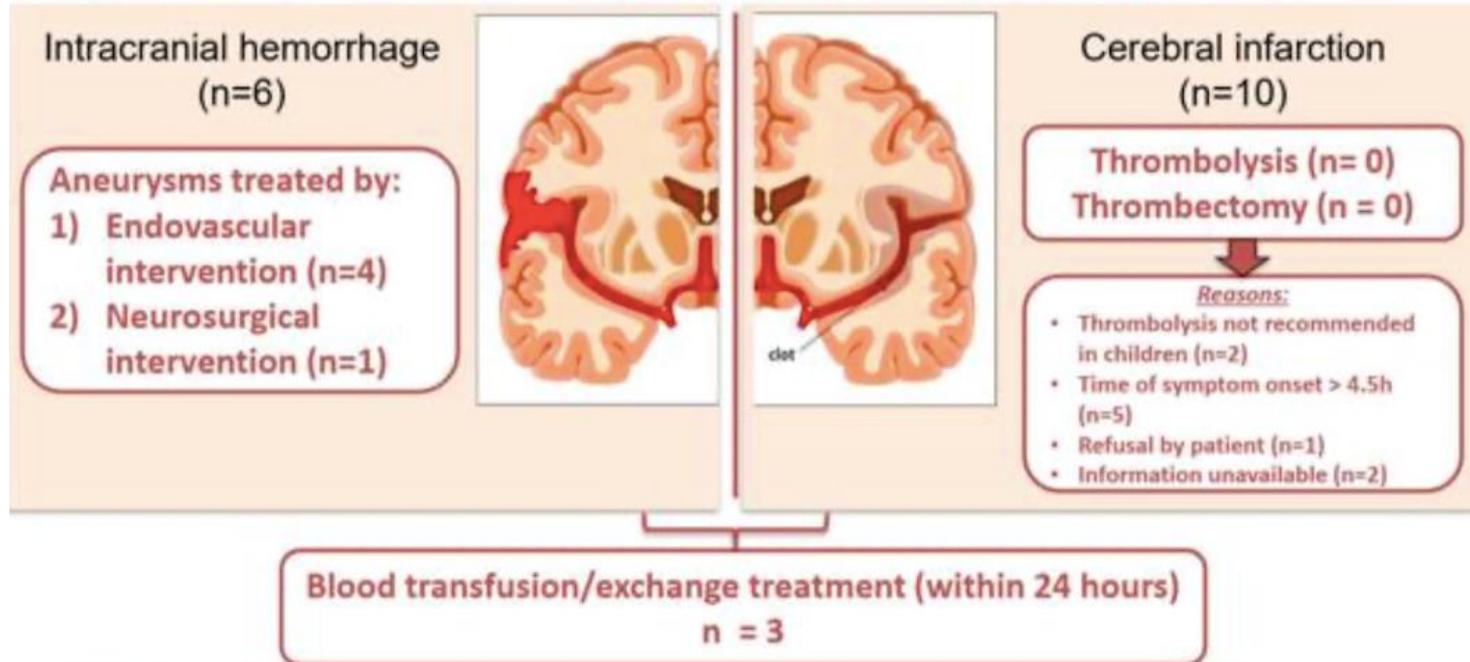
## AVC hémorragiques

- Aneurysm rupture
- Underlying severe microangiopathy



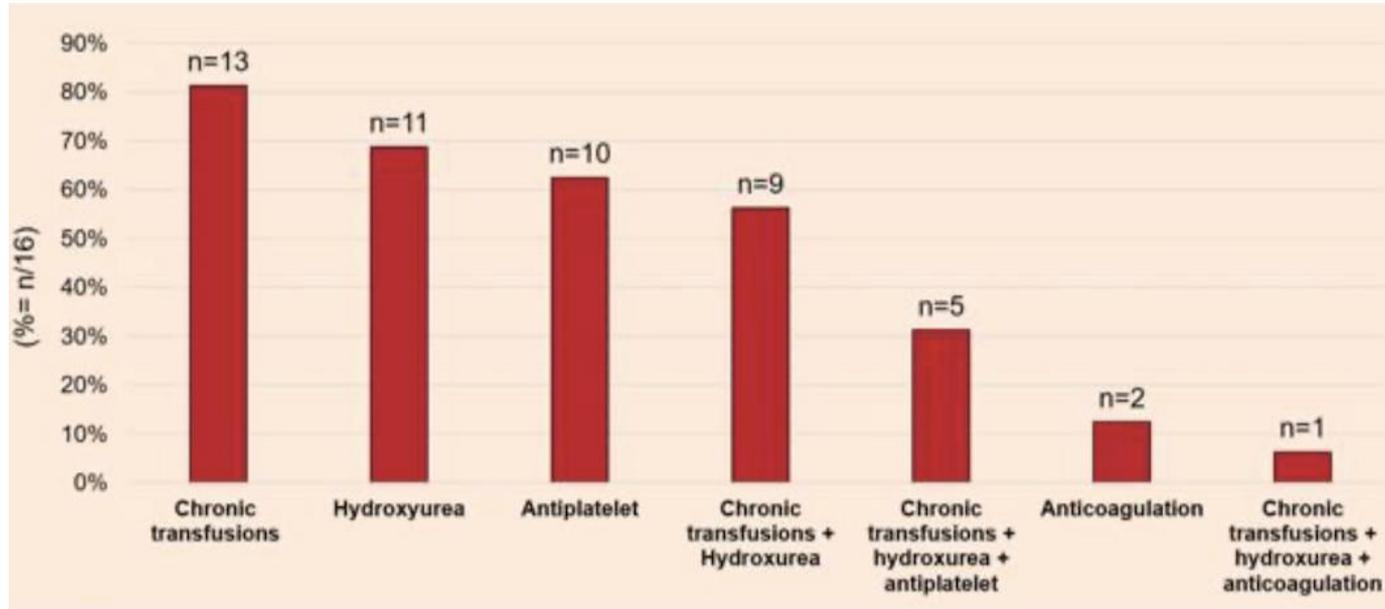
# Résultats

## Prise en charge thérapeutique à la phase aigue



# Résultats

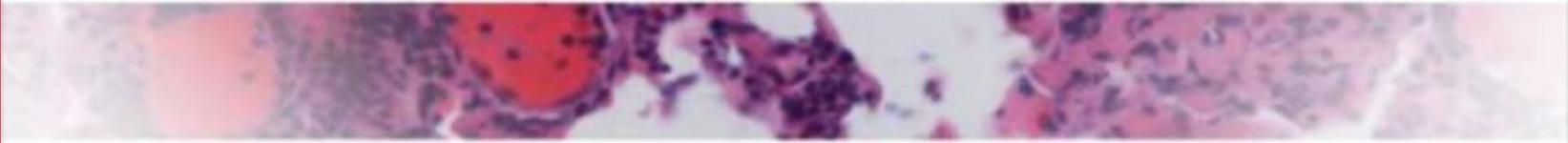
## Prise en charge thérapeutique après la phase aiguë



On the last follow-up, nine stroke patients had residual neurological deficits with a median mRS of 2 [range 0-3] / seven patients were unable to work / median MoCA of 20 [range 11-29] after stroke

# Conclusion

- Prévalence AVC chez l'adulte drépanocytaire élevée et grevée d'un retentissement fonctionnel majeur
- Importance du dépistage de la drépanocytose (2 diagnostics lors de l'AVC)
- Nécessité d'investiguer la cause de l'AVC

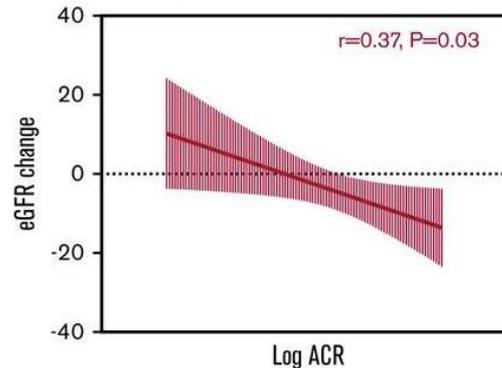
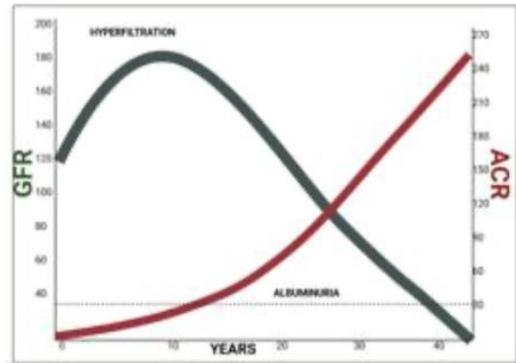


**Sickle Cell Genotype and Biomarkers of Endothelial  
Dysfunction Predict Early Kidney Disease in Patients with  
*APOL1* High Risk Variants**

Jeffrey D Lebensburger, DO<sup>1</sup>, Guolian Kang, PhD<sup>2</sup>, Sara Rashkin, PhD<sup>2</sup>,  
Rima Zahr, DO<sup>2,3</sup> and Malgorzata Kasztan, PhD<sup>1</sup>

# Introduction

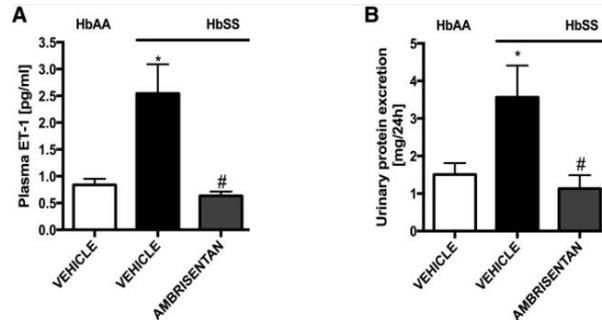
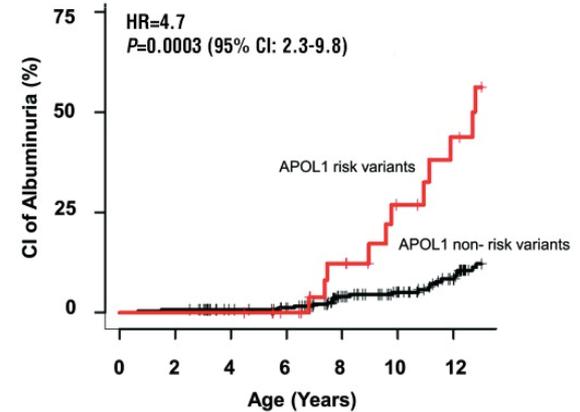
- Néphropathie chronique drépanocytaire affecte  $\approx 30\%$  des patients
- Associée à une morbi-mortalité élevée
- Présence d'une albuminurie associée à un déclin plus rapide du DFG



*Niss et al. Blood Adv 2020*

# Introduction

- APOL1 haut risque (G1/G1 - G2/G2 – G1/G2)
- Associé à un développement d'une albuminurie précoce
- Endotheline-1 (ET-1) élevée dans modèle murin de SCD
- Antagonistes du récepteur à l'endothéline diminue l'ET-1 et l'ACR



Zahr et al. Haematologica 2019  
Kasztan et al. JASN 2017

# Objectif de l'étude

**Déterminer si les patients drépanocytaires présentant un génotype APOL1 à haut risque et une endothéline-1 plasmatique élevée ont un risque plus important de développer une albuminurie précoce**



# Méthode

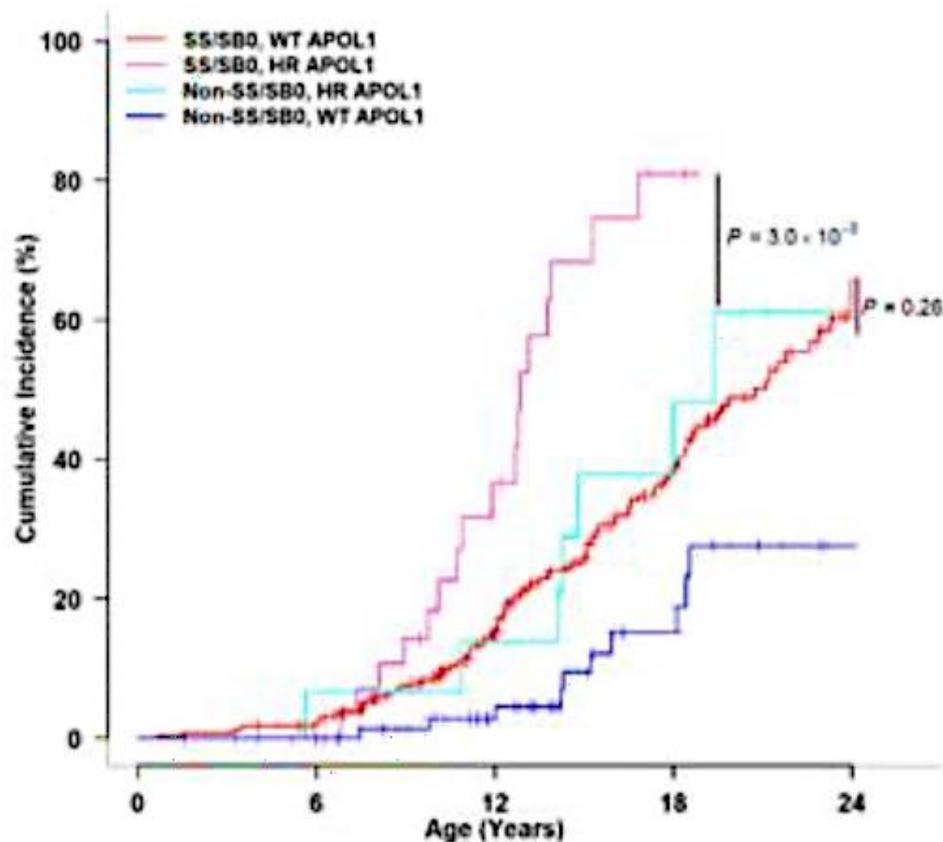
- Patients drépanocytaires issus de la cohorte de l'hôpital St.Jude
- Inclusion si variant APOL1 haut risque
- **Critère de jugement principal** : Temps pour développer le 1<sup>er</sup> épisode d'albuminurie (> 30 mg/g)

# Résultats

- 324 patients issus de la cohorte
- Génotype HbSS/Sβ° thalassémie : **115/324 (35%) ont développé une albuminurie**
- **Temps moyen : 13 ans (IQR 10-16)**
- Génotype HbSC/Sβ+thalassémie + autres : **17/98 (17%) ont développé une albuminurie**
- **Temps moyen : 14 ans (IQR 12-18)**

# Résultats

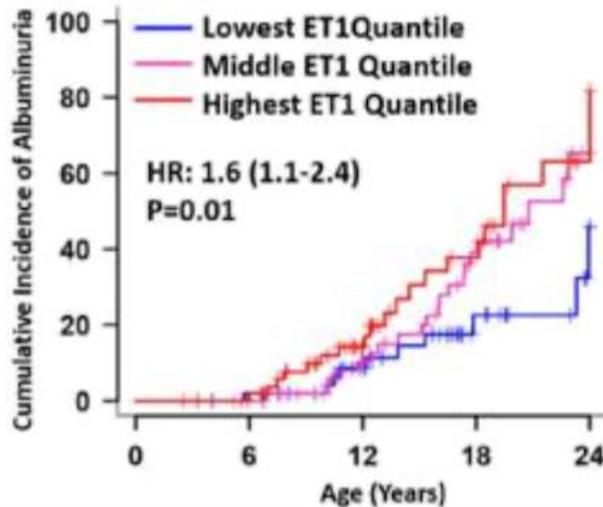
Génotype SS/Sb°  
+  
HR APOL1



Ajusté sur âge,  
sexe, HU

# Résultats

- 169 patients avec HR APOL1 + biobanque (ET-1, IFN-g, IL-17a, sFlt1)



Pas d'association avec les autres biomarqueurs

**Génotype APOL1 haut risque (HR = 2.0; 95%CI:1.2-7.3) and ET-1 (HR = 1.6; 95% CI:1.1-2.4) sont indépendamment associés au temps de développement d'une albuminurie**

# Conclusion

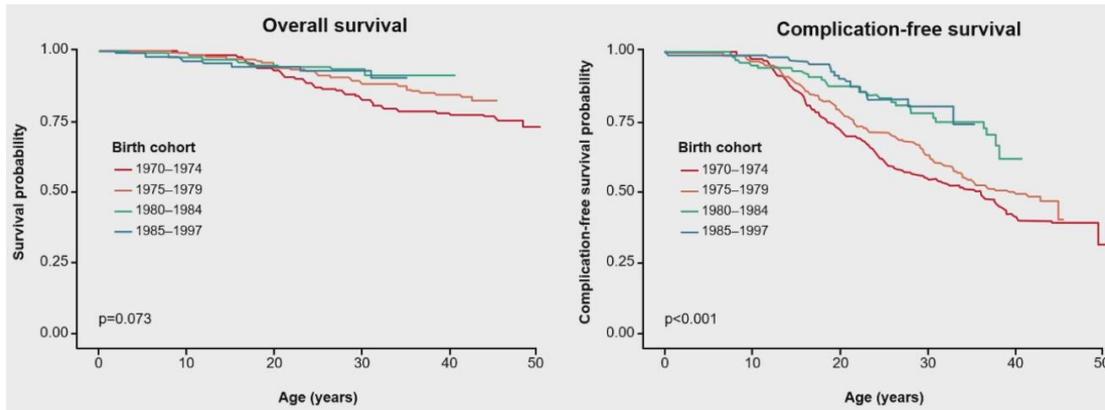
- Patients HbSC/Sb<sup>+</sup> avec un variant APOL1 à haut risque développent une albuminurie comme les patients HbSS/Sb<sup>o</sup> sans variant APOL1 HR
- Patients SCD avec un taux d'ET-1 élevés développent une albuminurie plus précocement
- Intérêt du screening d'une MRC dans cette population
- Intérêt des bloqueurs d'ET-1 ?

# Thalassémies

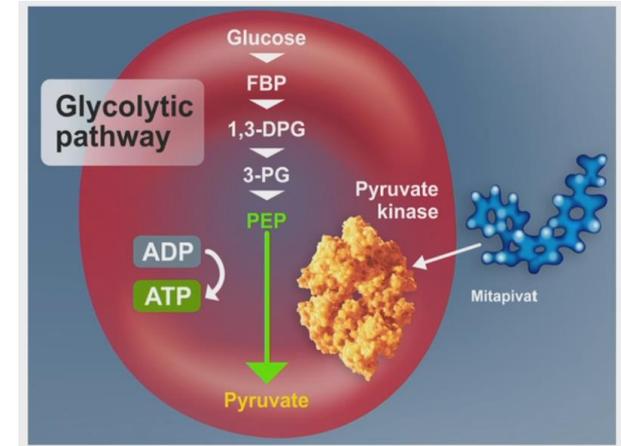
Mitapivat dans la  
thalassémie transfuso  
dépendante : étude  
ENERGIZE-T (phase 3)

*M. Cappellini and  
al.*

# ENERGIZE-T : Etat des lieux et mécanisme d'action



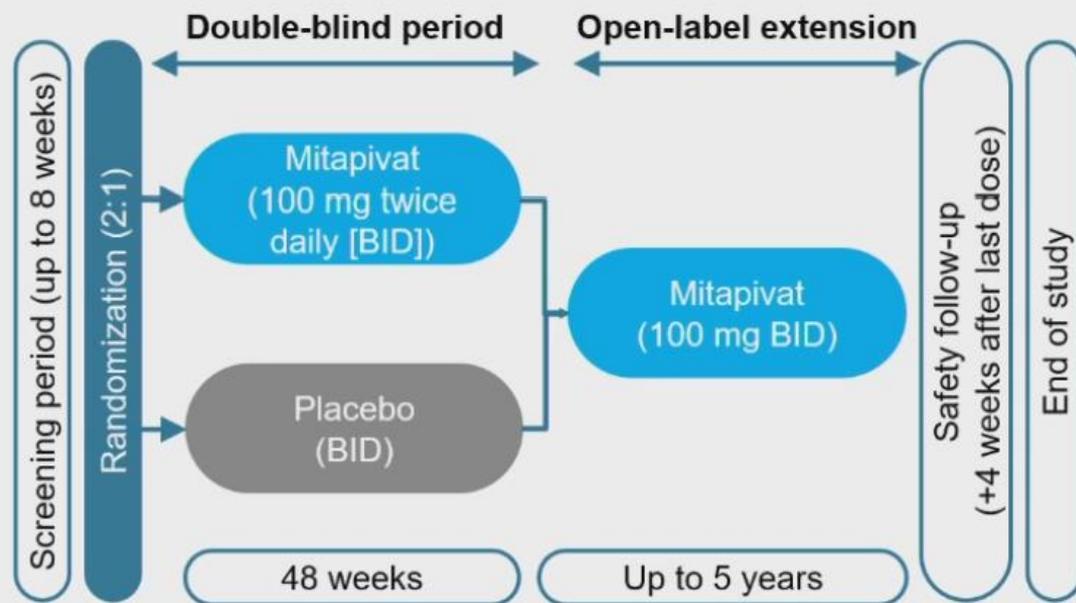
Amélioration survie globale et sans complication depuis stratégie de transfusion et chélation en fer



Nouvelles voies thérapeutiques : Mitapivat.  
Activateur de la pyruvate kinase :  
➤ Diminution du 2-3 DPG = augmentation de l'affinité de l'Hb pour l'O<sub>2</sub>  
➤ Augmentation de la production d'ATP = amélioration de

# ENERGIZE-T : Design

## ENERGIZE-T



### Key inclusion criteria

- $\geq 18$  years of age at time of informed consent
- Documented diagnosis of thalassemia ( $\beta$ -thalassemia  $\pm$   $\alpha$ -globin mutations, HbE/ $\beta$ -thalassemia, or  $\alpha$ -thalassemia/HbH disease)
- Transfusion-dependent (6–20 RBC units transfused and a  $\leq 6$ -week transfusion-free period during the 24-week period before randomization)
- If taking hydroxyurea, a stable hydroxyurea dose for  $\geq 16$  weeks before randomization

### Key exclusion criteria

- Prior exposure to gene therapy or hematopoietic stem cell transplantation
- Homozygous or heterozygous for HbS or HbC
- Receiving treatment with luspatercept or hematopoietic stimulating agents (last doses must have been administered  $\geq 36$  weeks before randomization)

### Randomization stratification factors

- Thalassemia genotype (patients who do not have a  $\beta^0$  mutation at both alleles of the  $\beta$ -globin gene [non- $\beta^0/\beta^0$ ], including patients with HbE/ $\beta$  thalassemia and  $\alpha$  thalassemia/HbH disease; or patients who have a  $\beta^0$  mutation at both alleles of the  $\beta$ -globin gene [ $\beta^0/\beta^0$ ])
- Geographic region (North America and Europe, Asia-Pacific, and Rest of World)

# ENERGIZE-T : Critères de jugement

## Primary endpoint

- Transfusion reduction response (TRR), defined as a  $\geq 50\%$  reduction in transfused RBC units and a reduction of  $\geq 2$  units of transfused RBCs in any consecutive 12-week period through Week 48 compared with baseline

## Key secondary endpoints

- TRR2, defined as a  $\geq 50\%$  reduction in transfused RBC units in any consecutive 24-week period through Week 48 compared with baseline
- TRR3, defined as a  $\geq 33\%$  reduction in transfused RBC units from Week 13 through Week 48 (fixed 36-week period) compared with baseline
- TRR4, defined as a  $\geq 50\%$  reduction in transfused RBC units from Week 13 through Week 48 (fixed 36-week period) compared with baseline

## Other secondary efficacy endpoints included

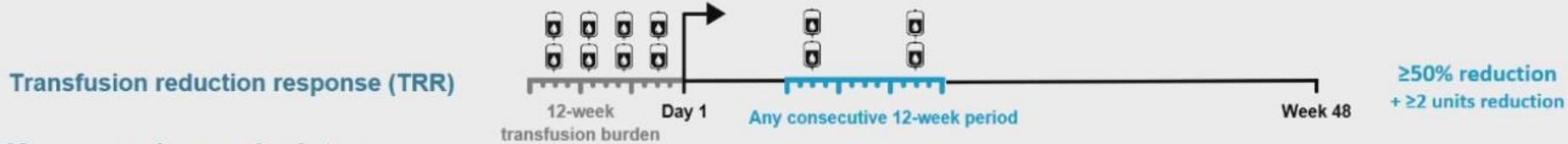
- Transfusion independence, defined as transfusion-free for  $\geq 8$  consecutive weeks through Week 48

## Safety endpoints

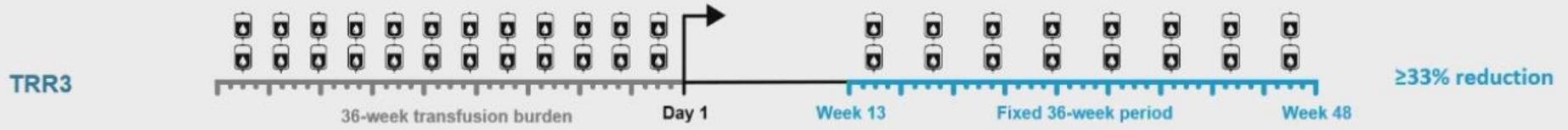
- Type, severity, and relationship of adverse events and serious adverse events

# ENERGIZE-T : Critères de jugement

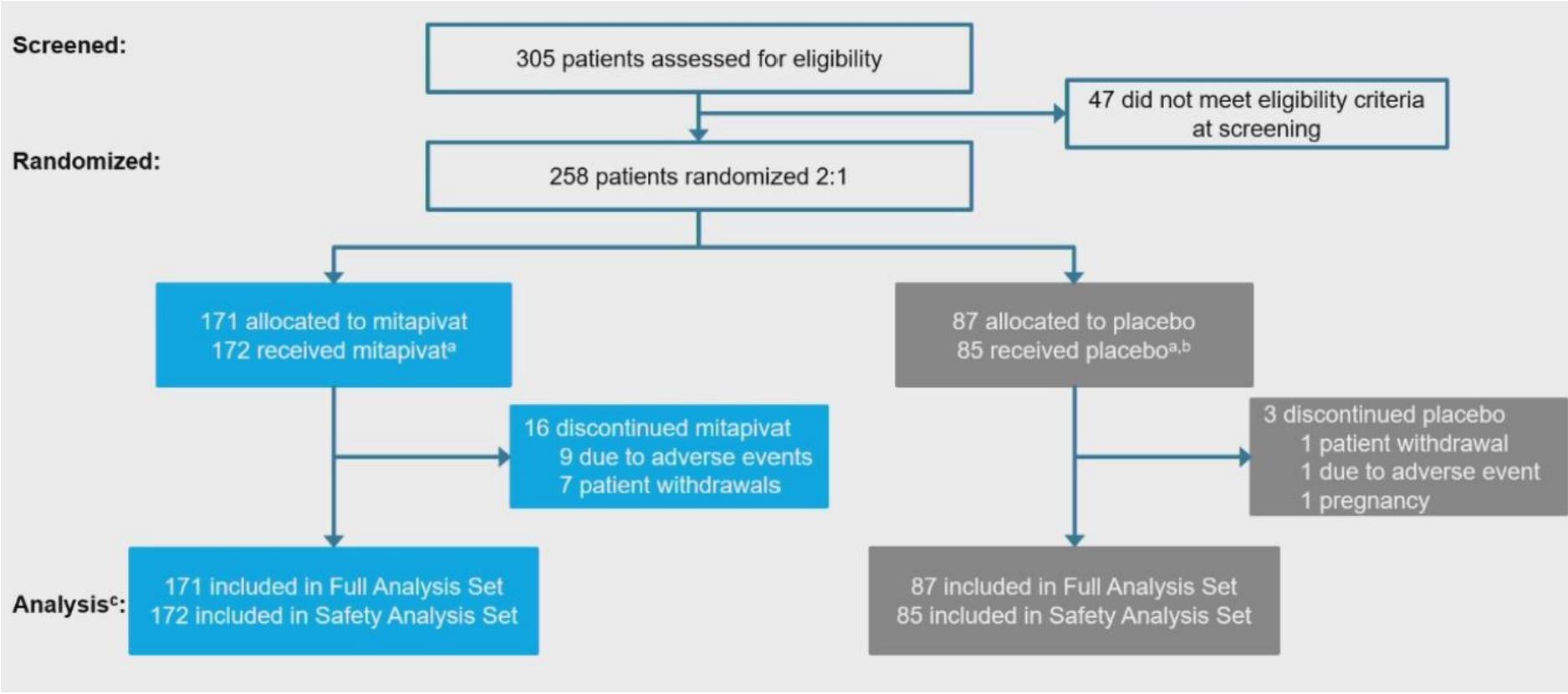
## Primary endpoint:



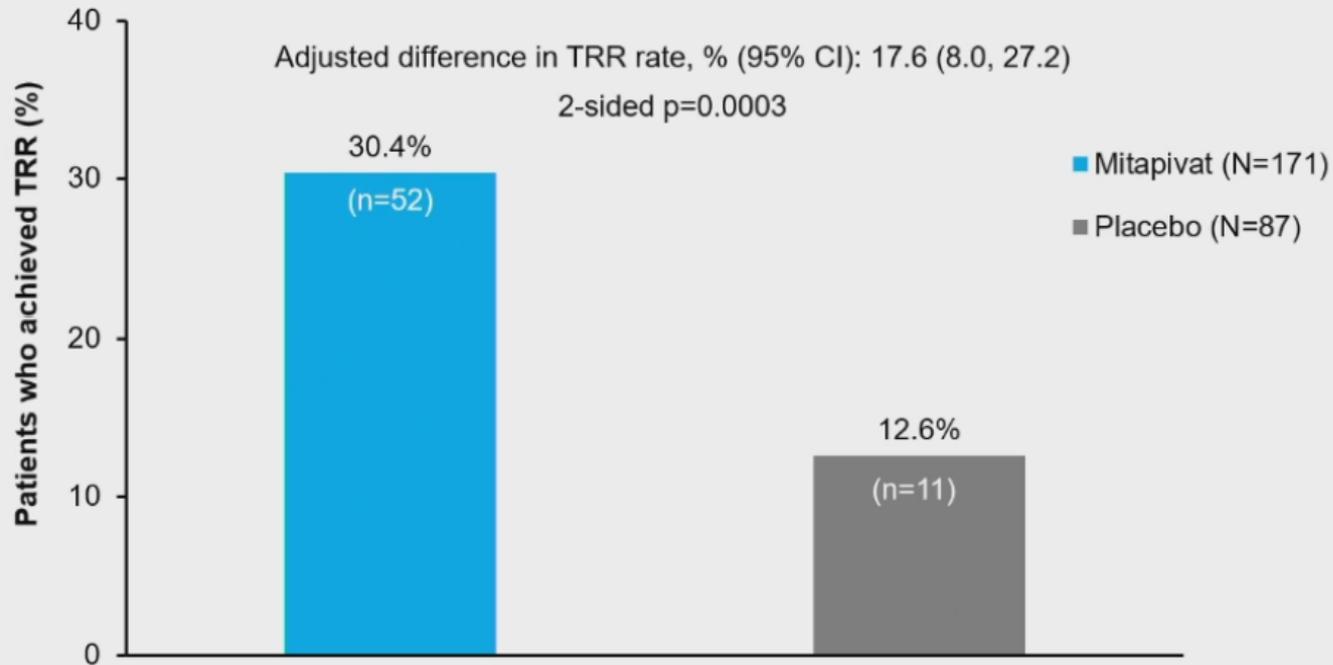
## Key secondary endpoints:



# ENERGIZE-T : Flow Chart

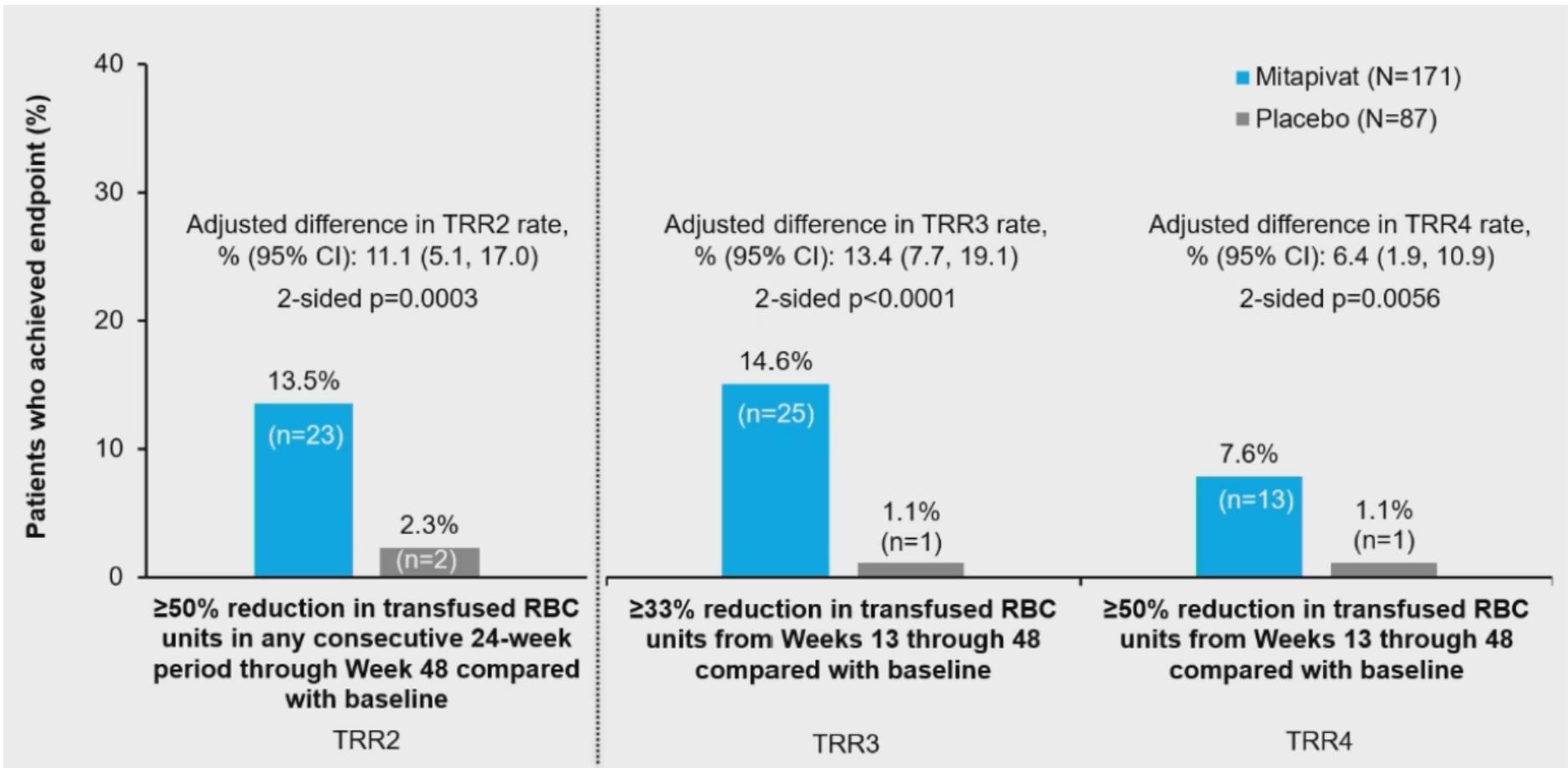


# ENERGIZE-T : Réduction transfusionnelle sous Mitapivat - CJP

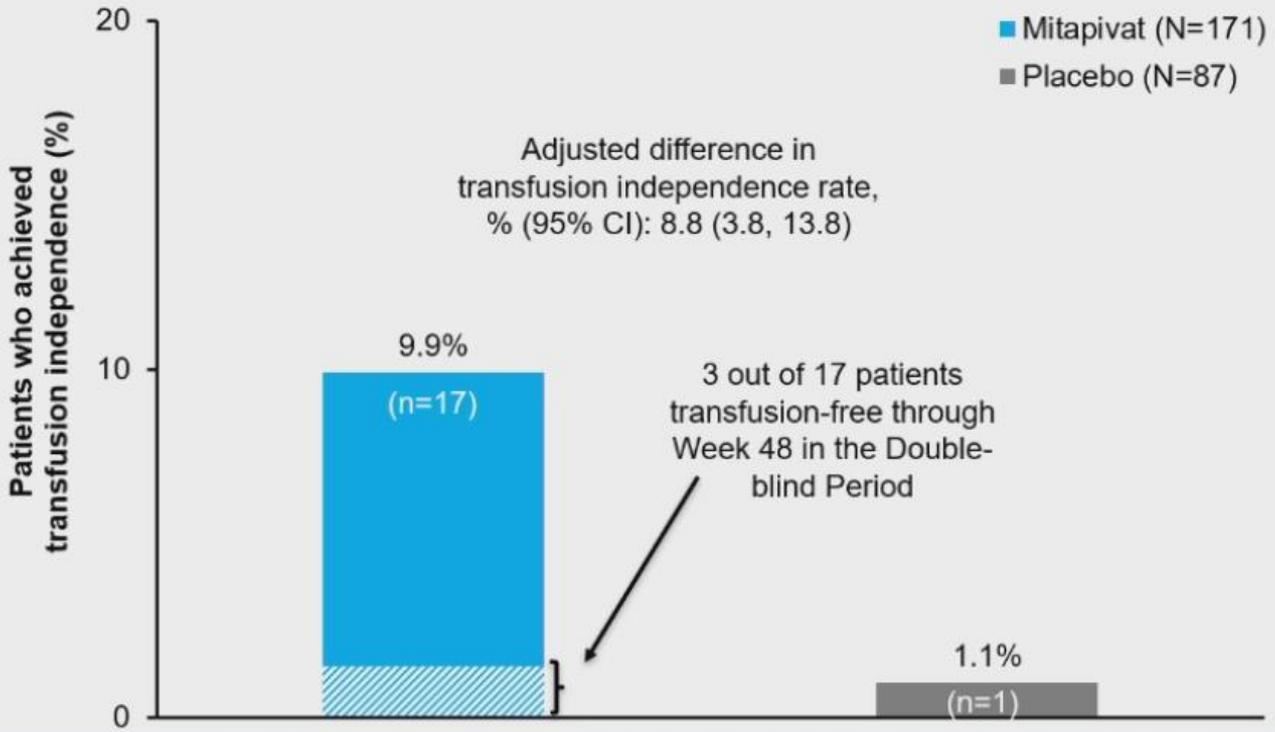


Transfusion reduction response (TRR) was defined as a  $\geq 50\%$  reduction in transfused RBC units and a reduction of  $\geq 2$  units of transfused RBCs in any consecutive 12-week period through Week 48 compared with baseline

# ENERGIZE-T : Réduction transfusionnelle - CJS



# ENERGIZE-T : Transfusion indépendance



Transfusion independence was defined as transfusion-free for  $\geq 8$  consecutive weeks through Week 48 in the Double-blind Period

# ENERGIZE-T : Effets indésirables (1)

Patients, n (%)	Mitapivat (N=172)	Placebo (N=85)
Any treatment-emergent adverse events (TEAEs)	155 (90.1)	71 (83.5)
Grade $\geq$ 3 TEAEs	32 (18.6)	12 (14.1)
Treatment-related TEAEs	65 (37.8)	16 (18.8)
Grade $\geq$ 3 treatment-related TEAEs	13 (7.6)	1 (1.2)
Serious TEAEs	19 (11.0) <sup>a</sup>	13 (15.3) <sup>b</sup>
Serious treatment-related TEAEs	4 (2.3)	1 (1.2)
TEAEs leading to discontinuation of study drug	10 (5.8) <sup>c</sup>	1 (1.2) <sup>d</sup>
TEAEs leading to dose reduction	20 (11.6)	2 (2.4)
TEAEs leading to interruption of study drug	13 (7.6)	5 (5.9)
TEAEs leading to death	0	0

## ENERGIZE-T : Effets indésirables (2)

	Mitapivat (N=172)		Placebo (N=85)	
Preferred Term, n (%)	Any grade	Grade ≥3	Any grade	Grade ≥3
Headache	46 (26.7)	0	10 (11.8)	0
Upper respiratory tract infection	27 (15.7)	0	14 (16.5)	0
Initial insomnia	24 (14.0)	3 (1.7)	4 (4.7)	0
Diarrhea	19 (11.0)	0	7 (8.2)	0
Fatigue	18 (10.5)	0	2 (2.4)	0

## **ENERGIZE-T : Conclusion**

- Réduction significative du support transfusionnel sous Mitapivat par rapport au placebo
- Certains patients TDT arrivant même à la transfusion indépendance
- Bonne tolérance
- **ENERGIZE** : Amélioration Hb, réduction support transfusionnel et amélioration du score de fatigue chez les TNTD

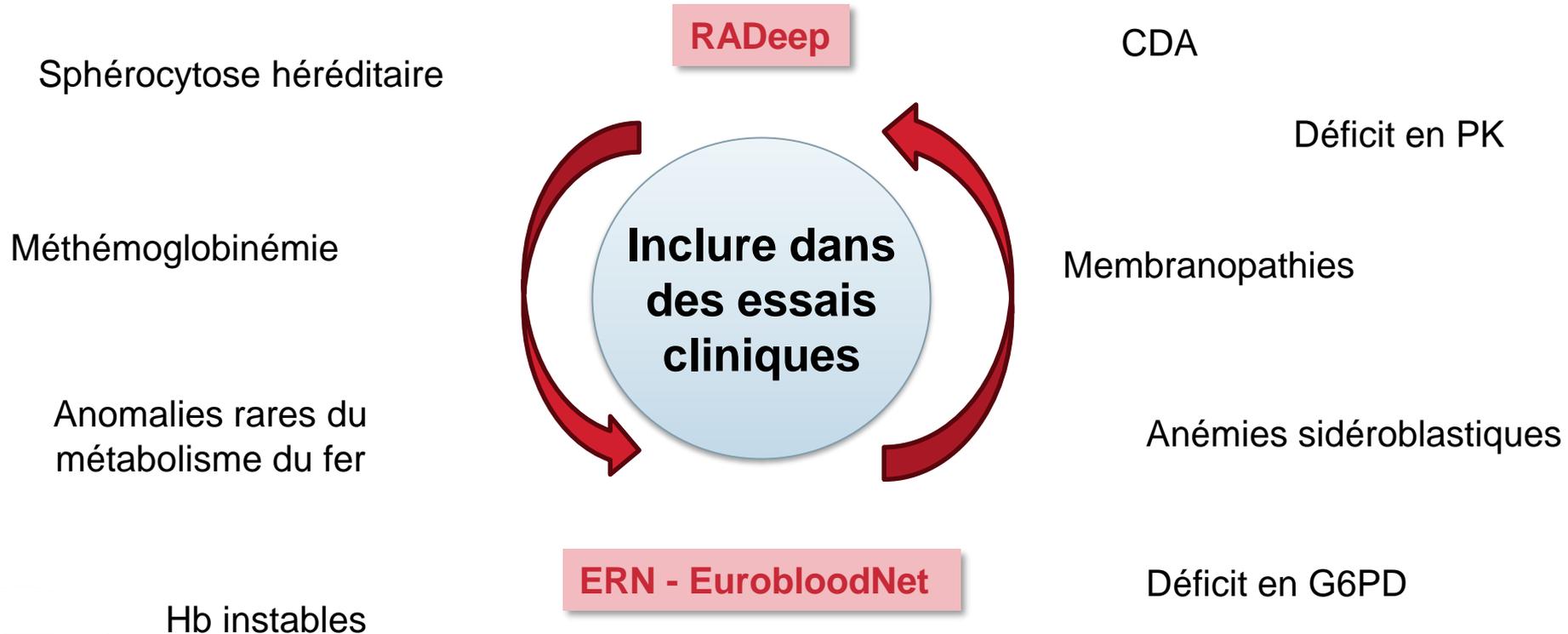
Autres pathologies  
rares du globule  
rouge

# **uRADAR: Création d'une base de données Européenne pour les anémies ultra-rares**

*Rodríguez Sánchez et al.*

**uRADAR**

# Une base de données Européenne pour les anémies ultra-rares



## uRADAR

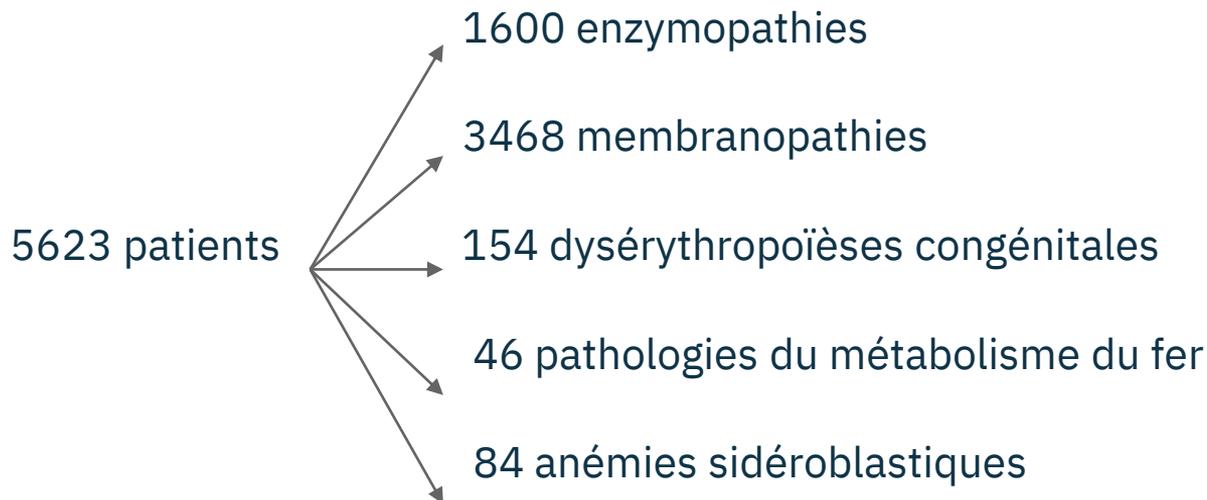
# Une base de données Européenne pour les anémies ultra-rares

- Age
- Confirmation génétique
- Traitement :
  - dépendance transfusionnelle (TD)
  - Splénectomie
- Persistance d'une anémie (< 11 g/dL si pas de TD)
- Critères d'exclusion habituels des essais cliniques



# uRADAR

## Une base de données Européenne pour les anémies ultra-rares



**Nombreuses données descriptives  
essais**

**Perspectives d'inclusion dans des**

2/3 patients perdus de vue à l'âge adulte



**Essai Satisfy: Phase 2 européenne évaluant le Mitapivat chez les patients atteints de sphérocytose héréditaire, stomatocytose à cellules déshydratées et dysérythropoïèse congénitale de type 2**

*Doeven et al.*

# Satisfy : Sphérocytose, stomatocytose, CDA-II et Mitapivat

Phase II

## Mécanisme d'action :

Activateur allostérique de la pyruvate kinase (PK)

↗ glycolyse      ↗ ATP      ↘ 2,3-DPG

## Rationnel :

- Similitudes cliniques et anomalies de la membrane dans les CDA-II
- Peu d'options thérapeutiques (splénectomie)
- baisse de l'activité PK dans les sphérocytoses héréditaires

# Satisfy : Sphérocytose, stomatocytose, CDA-II et Mitapivat

Phase II

- Adultes avec Hb < 11 g/dL (femmes) et < 13 g/dL (hommes)
- Escalade de dose (50 mg x 2/j 4 semaines puis 100 mg x 2/j)
- **18 patients ont complété l'escalade de dose**
  - 12 sphérocytoses héréditaires
  - 4 CDA-II
  - 2 stomatocytoses à cellules déshydratées
- ↗ **Hb > 1 g/dL chez 11/18 (61%)** patients (critère d'efficacité) **10 HS et 1 CDA-II**
- Baisse significative des réticulocytes et de la bilirubine
- Pas de toxicité limitante



**Merci de votre  
attention**

Christophe FERREIRA DE MATOS

Interne de Médecine Interne

Toulouse

Ugo BOCCADIFUOCO

Interne de Médecine Interne

Marseille

Marie LALOI

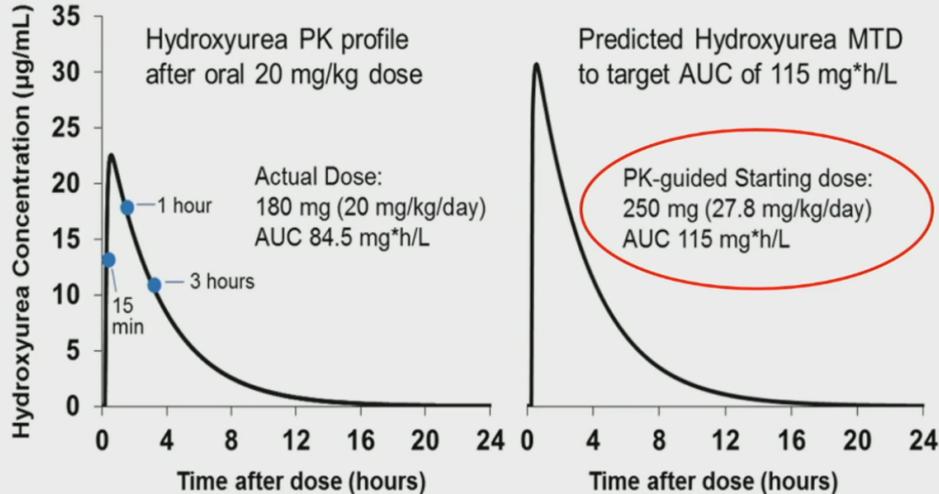
Interne d'Hématologie

Angers

**Autres  
actualités**

# Autres actualités

- Initiation de l'Hydroxyurée guidée par la Pharmacocinétique en pédiatrie : DMT plus rapide
  - Etude HOPS (phase 3), *A. Appiah-Kubi and al.*
  - Étude SPHERE (phase 2), *L. Smart and al.*



### HOPS Dosing Calculator

Enter participant's Information

Hemoglobin	<input type="text" value="9.5"/>	(g/dL)	Neutrophils	<input type="text" value="2.5"/>	(10 <sup>9</sup> /L)
Reticulocytes	<input type="text" value="155"/>	(10 <sup>9</sup> /L)	Platelets	<input type="text" value="250"/>	(10 <sup>9</sup> /L)
Current weight	<input type="text" value="20"/>	kg	Prescribed dose	<input type="text" value="400"/>	mg

Is this the Study Month 1 visit?  Yes  No

Has the participant missed more than 7 doses in the past month?  Yes  No  Don't Know

Has the dose been held or increased in the past 8 weeks?  Yes  No

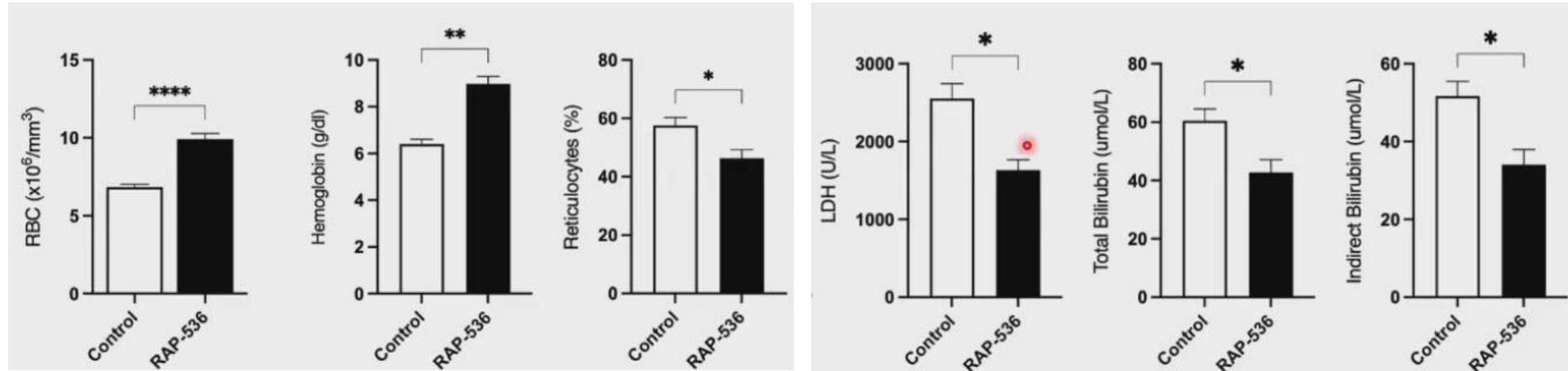
New Dose Information

Participant's new dose

<input type="text" value="460"/>	mg	<input type="text" value="22.50"/>	mg/kg/day
----------------------------------	----	------------------------------------	-----------

# Autres actualités

- Analogue murin du Luspatercept (Rap-536) améliore l'anémie et la vaso-occlusion dans un modèle drépanocytaire murin (Townes). *Maciel et al.*

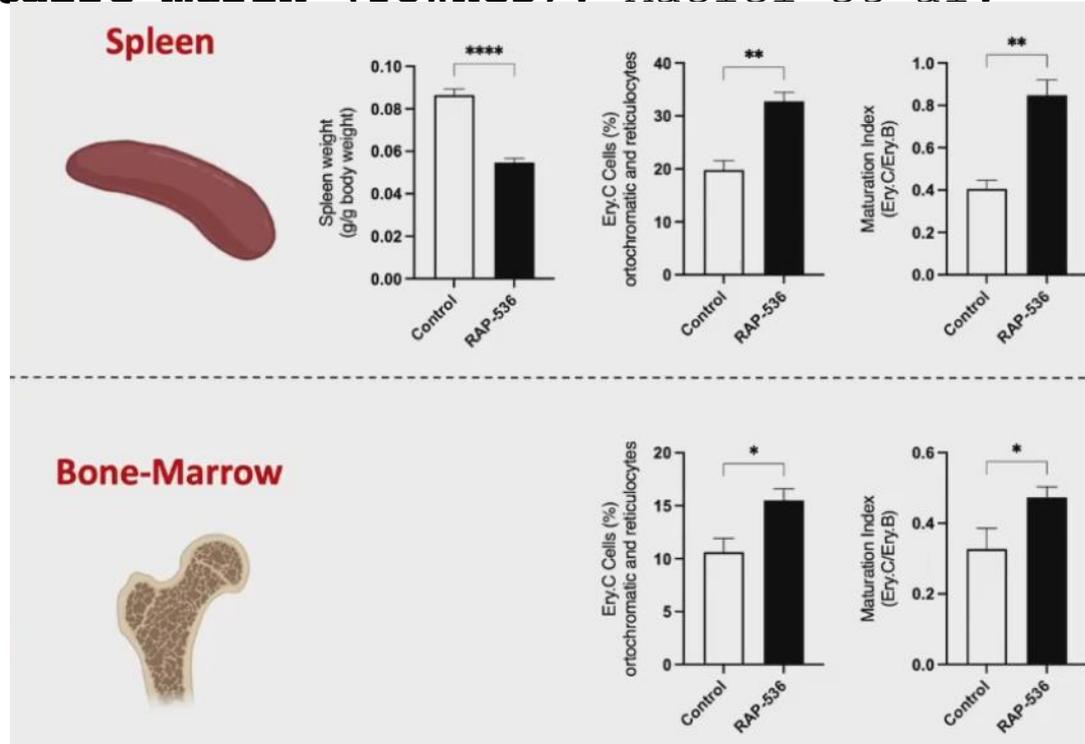


Amélioration de l'anémie et de l'hémolyse

# Autres actualités

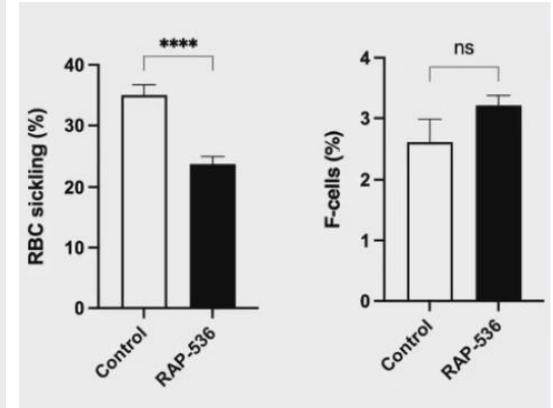
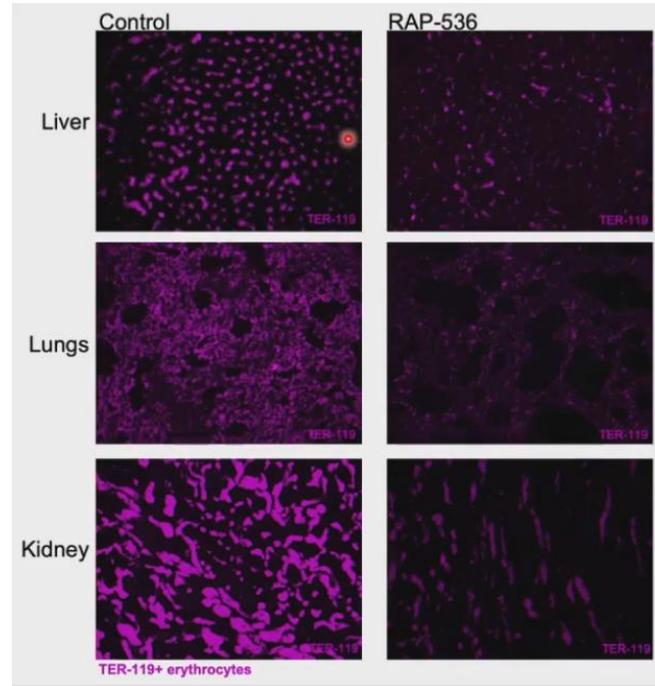
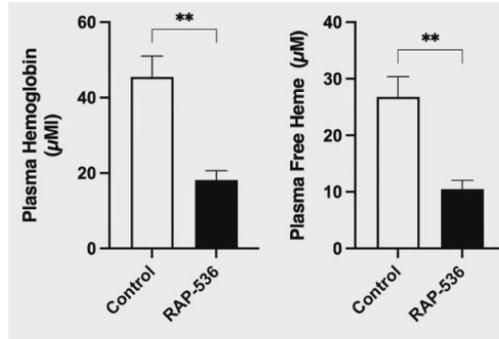
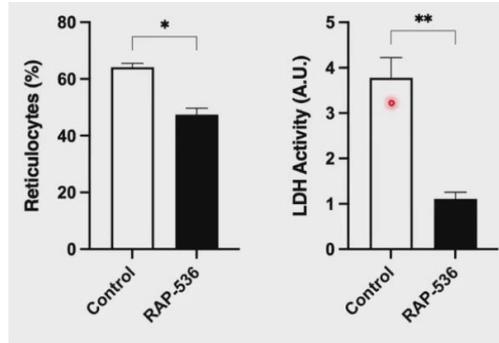
- Analogue murin du Luspatercept (Rap-536) améliore l'anémie et la vaso-occlusion dans un modèle drépanocytaire murin (Townes). *Maciel et al.*

Amélioration de l'érythropoïèse



# Autres actualités

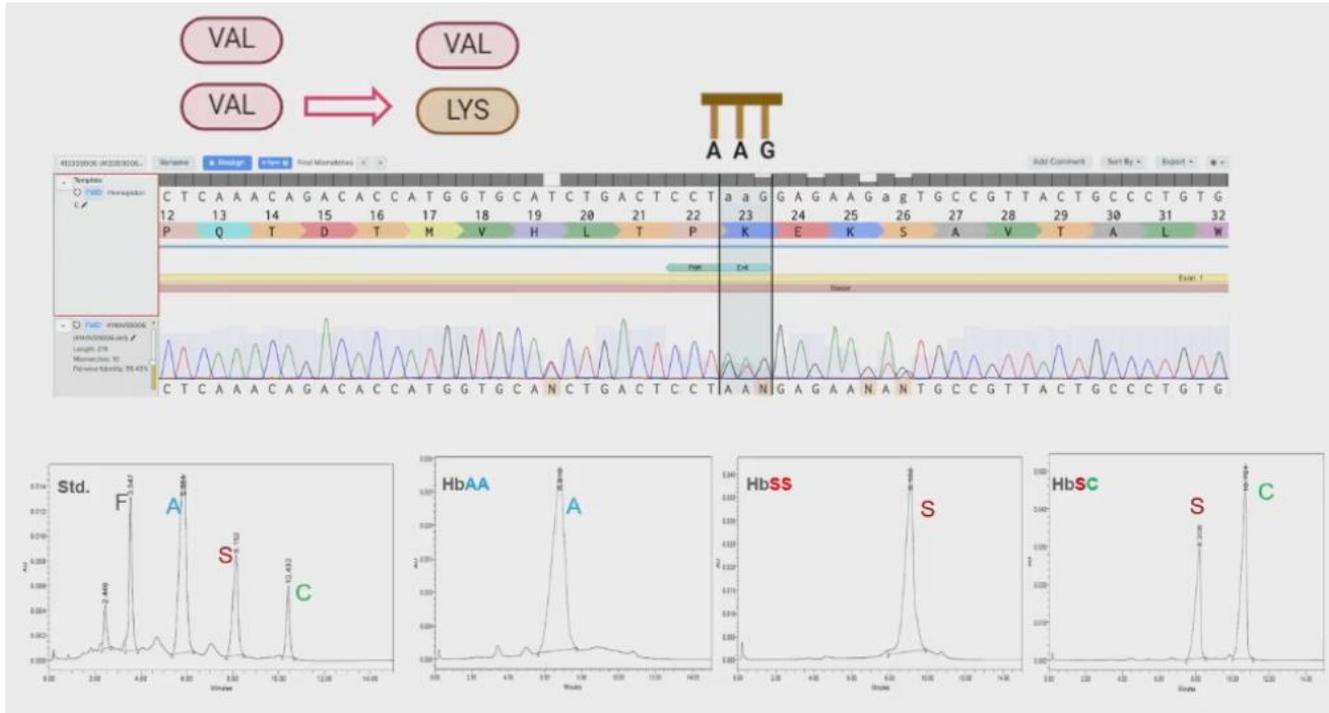
- Analogue murin du Luspatercept (Rap-536) améliore l'anémie et la vaso-occlusion dans un modèle drépanocytaire murin (Townes). *Maciel et al.*



Amélioration de l'hémolyse et de la congestion tissulaire lors de modèles de CVO (hypoxie/reperfusion)

# Autres actualités

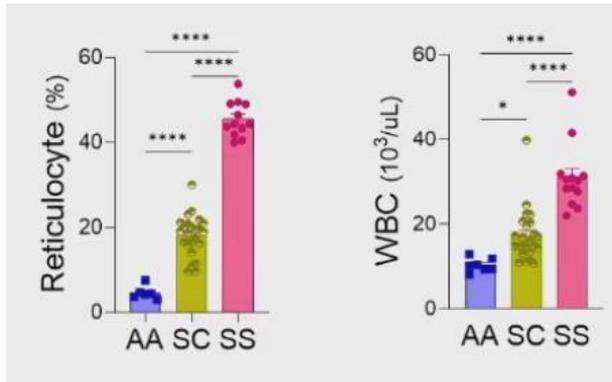
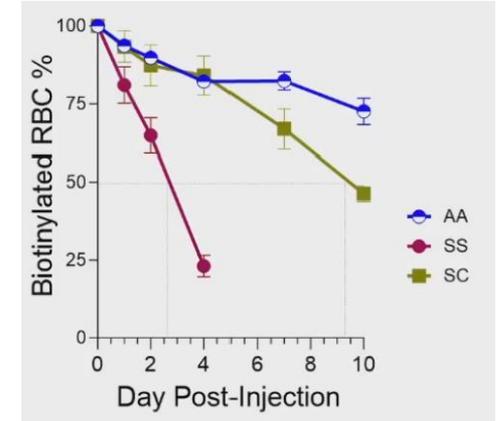
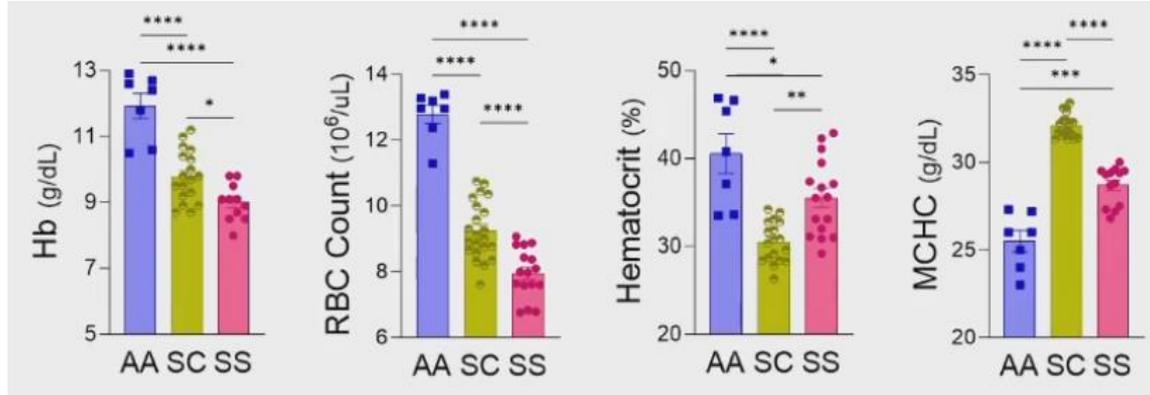
- Nouveau modèle murin SC. *T. Setayesh et al.*



Génération de modèle murin SC par gène editing. Identique au modèle Townes, sauf pour un AA sur l'une des deux allèles du gène HBB

# Autres actualités

- Nouveau modèle murin SC. *T. Setayesh et al.*

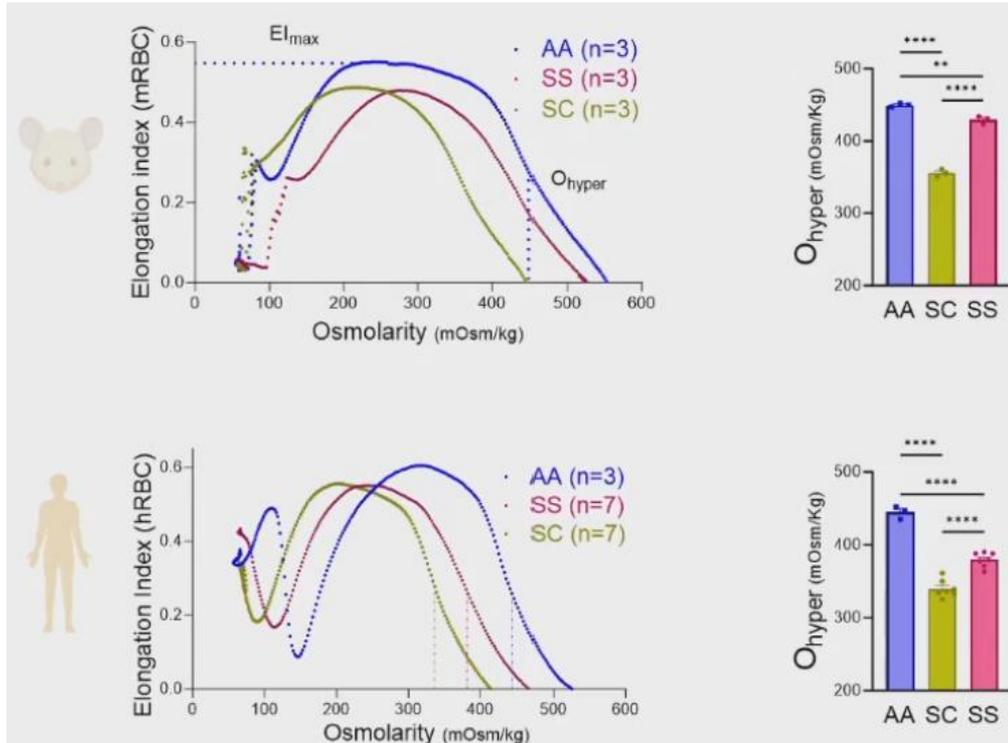


Moins anémiques, moins hémolytiques que les Townes

Demi-vie des GRs plus longue

# Autres actualités

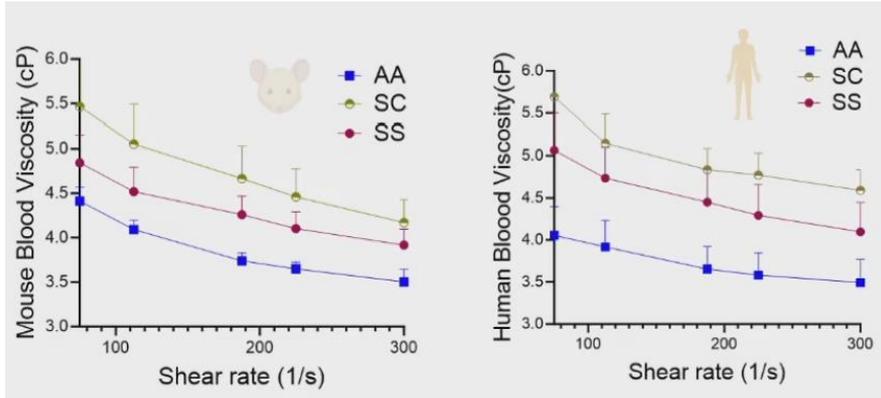
- Nouveau modèle murin SC. *T. Setayesh et al.*



GRs du modèle SC plus déshydratés

# Autres actualités

- Nouveau modèle murin SC. *T. Setayesh et al.*



Plus de viscosité sanguine dans le modèle SC (GR deshydratés)

Plus de rétinopathie

